

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5  
1972

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

БУШКОВА М. М.,  
ГУБСЬКИЙ І. М.,  
ЗІНЧЕНКО Т. В.,  
МАКСЮТІНА Н. П.,  
ПЕТЮНІН П. О.,  
РОДІОНОВ П. В. (заступник редактора),  
ТКАЧУК В. А.,  
ТУРКЕВИЧ М. М.,  
ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЄЄВ Ю. В. (Запоріжжя),  
ВАСИЛЬЄВА В. М. (Львів),  
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),  
ДЗЮБА Н. П. (Харків),  
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),  
КАГАН Ф. Є. (Київ),  
КОРЕЩУК К. Є. (Запоріжжя),  
КРАВЧЕНКО І. М. (Київ),  
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),  
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),  
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),  
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград),  
САЛО Д. П. (Харків),  
ТЕЛЛІ Н. Ф. (Київ),  
ТРИНУС Ф. П. (Київ),  
ЧЕРКЕС О. І. (Київ)



МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я  
УРСР

ВЕРЕСЕНЬ — ЖОВТЕНЬ  
РІК ВИДАННЯ — 27-й  
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»  
Київ — 1972

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ № 5

ЗМІСТ

Другий з'їзд фармацевтів України . . . . .

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Перцев І. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов І. О., Пименов О. А. Мазі. V. Фізико-хімічні та мікробіологічні методи оцінки звільнення лікарських речовин з мазей . . . . .

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Криков В. І., Зайцев В. П. Розробка методики визначення потреби у фармацевтах для аптечного господарства області . . . . .

Андржієвська Р. Д., Бушкова М. М., Загоровська Л. Т., Янішевська Н. А. Визначення потреби в медикаментах наркозної групи . . . . .

Мацяк О. С., Слупська Т. С. Вивчення медичної потреби на лікувальні панчохи та еластичні бинти . . . . .

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Туркевич М. М., Верба А. В. Синтез та дослідження метоксипохідних N-ацетил-N-фенілтіосечовини  
Бесядецька О. Й. Синтез 5-похідних N, N'-біс-(тiazолін-2-он-4-іл-2)-піперазину . . . . .

Супрун П. П. Дослідження в області розробки нових об'ємно-візуальних способів кількісного визначення фармацевтичних препаратів, похідних тропану . . . . .

Авдюкевич І. В., Чичиро В. Ю. Застосування хроматографії в тонкому шарі силікагелю для визначення ідентичності препарату «аналептична суміш для ін'екцій» . . . . .

Крамаренко Г. В., Попова В. І. Застосування гель-хроматографії при досліджені сферофізину в токсикологічному аналізі . . . . .

Каган Ф. Е., Когет Т. О. Порівняльне вивчення УФ спектрів вбивання деяких 4-оксиумаринів в різних розчинниках . . . . .

Соломонова С. Г., Туркевич М. М., Курінна Н. В. УФ спектри вбирання фепромарону i застосування їх для кількісного визначення препарату . . . . .

CONTENTS

- 3 II Congress of Ukrainian Pharmacists.  
SURVEYS  
Pertsev I. M., Bashura G. S., Salo D. P., Muravyov I. O., Pimenov O. A. Ointments. V. Physico-chemical and Microbial Methods of Evaluation of Liberation of Medicinal Substances from Ointments.
- ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS  
Krikov V. I. and Zaitsev V. P. Elaboration of Methods of Determination of the Need in Pharmacy Personnel for the Regional Pharmacy Network.
- Andrzhievska R. D., Bushkova M. M., Zagorovska L. T. and Yanishevskaya N. A. Determination of the Needs in Medicines of the Narcosis Group.
- Matsiak O. S. and Slupska T. S. A Study of Medical Needs in Therapeutic Stockings and Elastic Bandages.
- ORIGINAL PAPERS  
Turkevich M. M. and Verba A. V. Synthesis and Investigation of Methoxy-derivatives of N-Acetyl-N-Phenylthiourea.
- Besiadetska O. I. Synthesis of 5-Derivatives of N,N'-bis-(Thiazolin-2-оп-4-yl-2)-piperazin.
- Suprun P. P. Investigation in the Domain of Elaborating New Volumetric-Visual Methods of Quantitative Determination of Pharmacological Agents — Tropane Derivatives.
- Avdukevich I. A. and Chichiryo V. Yu. Use of Chromatography in a Thin Layer Silicagel for Identification of the Preparation "Analeptic Mixture for Injections".
- Kramarenko G. V. and Popova V. I. Use of Gel-Chromatography in Investigation of Spherophysin in Toxicological Analysis.
- Kagan F. E. and Koget T. O. A Comparative Study of UV-Absorption Spectra of Some 4-Oxycoumarins in Different Solvents.
- Solomonova S. G., Turkevich M. M. and Kurienna N. V. UV-Absorption Spectra of Phepromaron and Their Use for Quantitative Determination of the Preparation.

Шамотієнко Г. Д. Кількісне по- лум'яно-фотометричне визначення натрію гідрокарбонату в лікарських формах . . . . .	51	Shamotiyenko G. D. Quantitative Determination of Sodium Hydrocarbonate Drug Forms in Medicinal Mixtures by Flame Photometry.
Світлична В. І. Умови екстрак- ції колхаміну з водних розчинів Казарновський Л. С., Солонь- ко В. М. Одержання 0,06% розчину корглікону для ін'екції під діянням ультразвуку . . . . .	54	Svitlichna V. I. Conditions for Extraction of Colchicin from Aqueous Solutions.
Попова Т. П., Литвиненко В. І., Гелла Е. В., Амосов О. С. Хімічний склад і лікарські властивості шоломниці звичайної .	56	Kazarnovskiy L. S. and Solonko V. M. Obtaining of a 0,06% Corglycon Solution for Injection Under the Effect of Ultrasound.
Платаш І. Т. Вплив мікроелементів на нагромадження серцевих глюкози- дів у лакофіолі садовій . . . . .	58	Popova T. P., Litvinenko V. I., Gella E. V. and Amosov O. S. Chemical Composition and Medicinal Properties of Scutellaria galericulata L.
Зінченко Т. В., Мякушко Т. Я. До вивчення чистеців України (рід <i>Stachys</i> L.) . . . . .	61	Zinchenko T. V. and Miakushko T. Ya. Investigation of Ukrainian <i>Stachys</i> L.
Платаш І. Т. Effect of Microele- ments on Accumulation of Cardiac Gly- cosides.	64	Plataash I. T. Effect of Microele- ments on Accumulation of Cardiac Gly- cosides.
<b>КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ</b>		
Рудавський В. П., Білич Б. Е., Загнібіда Д. М. Антимікробна активність фосфорильованих похід- них галоїдкарбонових кислот . . . . .	69	Rudavsky V. P., Bilich B. E. and Zagnibida D. M. Antimicrobial Activity of Phosphorilated Derivatives of Valoidecarbolic Acids.
Веденський В. М., Макарина- Кібак Л. Я., Макуха М. П. Гідрасиноліз парабанової кислоти .	70	Tsurkan O. O., Yefremenko V. I. and Groshev V. V. Synthesis and Investigation of Products of Conversion of Mercaptotriazole.
Цуркан О. О., Єфременко В. І., Грошев В. В. Синтез та дослі- дження деяких продуктів перетво- рення меркаптотриазолу . . . . .	72	Vvedensky V. M., Makarina- Kibak L. Ya. and Makukha M. P. Hydrasinolysis of Parabanic Acid.
Свищук О. А., Висоцький М. М., Оверчук О. Д. Про підвищення Е-вітамінної активності рослинних ліпідів . . . . .	75	Sviashchuk O. A., Vysotsky M. M. and Overchuk O. D. On the Increase of E-Vitamin Activity of Plant Lipoids.
Гаголкін С. П., Грінь В. О. Спектрофотометричне визначення метронідазолу і хломізолу . . . . .	76	Gagolkin S. P. and Grin V. O. Spectrophotometric Determination of Metronidazol and Chlomizol.
Бензар Т. П. Екстракційно-фото- метричне визначення дімедролу в лікарських сумішах . . . . .	78	Benzar T. P. Extraction-Photometric Determination of Dimedrol in Drug Mixtures.
Крамаренко В. П., Боднар І. М., Вайнаускас П. В. Екст- ракція спазмолітину з водних роз- чинів органічними розчинниками в залежності від pH середовища .	79	Kramarenko V. P., Bodnar I. M. and Vainauskas P. V. Extraction of Spasmolytin from Aqueous Solutions by Organic Solvents Depending on the pH Medium.
Рокач З. С., Заграфова Т. Ф. Екстракція ацетилсаліцилової кис- лоти з водних розчинів органічними розчинниками при різному pH сере- довища . . . . .	81	Rokach Z. S. and Zagrafova T. F. Extraction of Acetylsalicylic Acid from Aqueous Solutions by Organic Solvents in Different pH Media.
Баїк С. І., Жураківська М. М. Умови екстракції амідолірину з вод- них розчинів органічними розчинни- ками в залежності від pH середови- ща . . . . .	82	Baik S. I. and Zhurakivska M. M. Conditions for Extraction of Amidopyrin from Solutions by Organic Solvents Depending on the pH Medium.
Губський Ю. І. Метаболізм амі- долірину і барбітуратів в печінці в умовах токсичного гепатиту . . . . .	84	Gubsky Yu I. Metabolism of Ami- dopyrin and Barbiturates in the Liver in Conditions of Toxic Hepatitis.
Зуб М. Р. Флавонoidні глікозиди лили . . . . .	86	Zub M. R. Flavonoid Glycosides of Linden.
Ельяшевич О. Г. До оцінки сиро- вини ялівцю звичайного, зібраниго на півдні Львівської області . . . . .	88	Elyashевич O. G. On the Evaluation of Juniperus communis L. Harvested at the South of Lviv Region.
<b>КАДРИ</b>		
Коваленко А. Л. Післядипломна підготовка провізорів у Київському інституті удосконалення лікарів . . . . .	89	Kovalenko A. L. Postdiploma Training of Pharmacists in the Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians.
<b>РЕФЕРАТИ</b>		
91	ABSTRACTS	

## ДРУГИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

З 30 травня до 1 червня 1972 року в м. Львові проходив другий з'їзд фармацевтів України. 300 делегатів — працівники аптек і фармацевтичної промисловості, представники фармацевтичних вищих учбових закладів і науково-дослідних інститутів — обговорили питання збільшення випуску ліків, повного забезпечення ними населення республіки, підвели підсумки зробленого, накреслили перспективи розвитку фармацевтичної науки та практики.

На пленарних засіданнях було заслухано дев'ять доповідей (згідно з програмою).

З доповідю «Про стан і заходи по дальшому поліпшенню медикаментозного забезпечення населення в світлі рішень ХХIV з'їзду КПРС та ХХIV з'їзду КП України» виступив перший заступник Міністра охорони здоров'я УРСР А. М. Зелінський.

У своїй доповіді А. М. Зелінський характеризував стан охорони здоров'я населення на Україні. Доповідач зазначив, що за роки восьмої п'ятирічки медична служба республіки вийшла на нові рубежі. Сьогодні у нас широка мережа лікувальних закладів, в якій більш як півмільйона лікувальних ліжок, близько 4 тисяч амбулаторно-поліклінічних закладів.

План приросту ліжок виконано на 106%, відкрито понад 650 нових аптек, розширене мережа аптечних пунктів і філіалів аптек. В результаті розширення виробництва лікарських засобів і поліпшення забезпечення ними населення реалізацію аптечних товарів з аптечних установ збільшено на 54,4%.

Питанням розвитку аптечної справи і завданням аптечних працівників у дев'ятій п'ятирічці була присвячена доповідь заступника начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР П. В. Огороднікова.

Цікавою була і доповідь «Основні напрямки наукових досліджень в галузі фармації», яку зробила директор Центрального аптечного науково-дослідного інституту доктор фармацевтичних наук А. І. Тенцова.

Наукові дослідження проводяться по чотирьох основних напрямках: 1. Організаційно-економічні дослідження, 2. Вивчення лікарської флори СРСР, 3. Розробка й удосконалення методів виготовлення лікарських форм і галенових препаратів; 4. Розробка нових, удосконалення й уніфікація існуючих методів вивчення лікарських засобів.

Важливий напрямок по організаційно-економічних дослідженнях зв'язаний з розробкою теоретичних основ організації аптечної справи в СРСР і пропозицій щодо дальнього розвитку й удосконалення організаційних форм медикаментозного забезпечення населення.

За останні роки в області організації й економіки аптечної справи проведено ряд важливих досліджень, які багато корисного дали для практики аптечної справи, зокрема організація нових аптечних установ: центральних районних аптек, центральних міських аптек, аптек готових ліків, міжлікарняних аптек тощо. Рекомендовано багато нових проектів для аптек різних типів і категорій, для аптечних складів.

Багато уваги приділяється вивченням основних принципів розміщення установ аптечної мережі, раціоналізації виробничих процесів в аптеках, розробці типового обладнання з врахуванням НОП і т. ін.

Із звітом про роботу Наукового товариства фармацевтів України виступив голова правління І. М. Губський.

На з'їзді працювало чотири секції, на засіданнях яких обговорювалися питання економіки й організації фармацевтичної справи, синтезу лікарських засобів, розробки нових і уніфікації існуючих методів аналізу, удосконалення способів виготовлення ліків і галенових препаратів, вивчення лікарської флори і речовин природного походження.

Другий з'їзд фармацевтів України відзначив, що аптечна справа, як невід'ємна частина охорони здоров'я, досягла високого рівня розвитку і перетворилася в систему, здатну розв'язувати питання забезпечення населення ліками. За восьму п'ятирічку аптечна мережа республіки зросла на 633 аптеки, а їх товарооборот збільшився на 133,2 млн. крб.

Організація центральних районних аптек в сільській місцевості, міжлікарняних аптек в містах, а також зростання кількості філіалів аптек і аптечних пунктів значно сприяли поліпшенню забезпечення населення лікарськими засобами, підвищенню культури обслуговування населення.

Більшість аптек забезпечена сучасним технологічним устаткуванням, апаратами і приладами малої механізації, які значно полегшують працю аптечних працівників, підвищують їх продуктивність.

Введення в експлуатацію семи аптечних складів площею 33 тис. кв. метрів забезпечило створення умов для зберігання медичних товарів та оперативного відпуску їх в аптечну мережу.

На Тернопільській фармацевтичній фабриці та інших фармацевтичних підприємствах аптекоуправління проведена механізація окремих виробничих процесів, що сприяє збільшенню випуску лікарських препаратів. Кількість готових ліків за п'ятирічку збільшилась з 87 млн. до 119,5 млн. одиниць. Розширилася номенклатура готових ліків, які виготовляються фармацевтичними фабриками, а це в свою чергу дозволило в 1971 р. підвищити питому вагу готових лікарських форм в рецептурі аптек республіки до 66%.

Одним з важливих факторів дальнього вдосконалення роботи аптечної мережі по забезпеченню ліками населення є наявність високо-кваліфікованих кадрів. В УРСР фармацевтичні кадри сьогодні готують Харківський фармацевтичний інститут та фармацевтичні факультети Львівського і Запорізького медичних інститутів. На кафедрах цих інститутів працює 20 докторів і 127 кандидатів фармацевтичних наук.

На з'їзді дано позитивну оцінку роботи аптечної мережі в поліпшенні культури аптечного обслуговування і забезпечення населення ліками.

Певні успіхи в справі розвитку і вдосконалення аптечної справи в республіці досягнуті завдяки спільним зусиллям і тісному співробітництву наукових і практичних працівників. Значна роль у цьому питанні належить Українському науковому товариству фармацевтів, яке є однією з форм зв'язку науки і практики.

Наукові дослідження в галузі фармації провадяться як в науково-дослідних, так і в учибових фармацевтичних інститутах, фармацевтичних факультетах, а також в контрольно-аналітичних лабораторіях аптечних управлінь.

Основними напрямками цих досліджень є вивчення ресурсів лікарських рослин України, структура та механізм дії біологічно-активних речовин, розробка і вдосконалення методів виготовлення лікарських форм та галенових препаратів, розробка нових, вдосконалення уніфікація існуючих методів дослідження лікарських засобів.

Організаційно-економічні дослідження спрямовані на розробку прогнозування потреби основних груп лікарських засобів, удосконалення виробничих процесів фармацевтичних підприємств і розробку

заходів по підготовці до переходу аптечної системи на нові методи планування та економічного стимулювання. Ці дослідження проводяться при активній співдружності наукових і практичних працівників.

Проведені дослідження в галузі організації та економіки аптечної справи сприяли впровадженню більш досконалих форм лікарського забезпечення амбулаторних і стаціонарних хворих та керівництва аптечною мережею республіки, плануванню фінансово-господарчої діяльності, розвитку аптечної мережі, прогнозуванню потреби на ряд лікарських засобів.

Дослідження в галузі технології ліків та галенових препаратів дали можливість удосконалити виготовлення ліків в аптеках та на фармацевтичних підприємствах аптечних управлінь.

Розроблені і рекомендовані режими стерилізації, технологія та методи аналізу значної кількості лікарських прописів, які найбільш часто зустрічаються в аптечній практиці; розроблені виробничі регламенти на ряд настоїв, екстрактів, розчинів, мазей, таблеток та ін. є певні досягнення в теорії і практиці таблетування лікарських засобів та виробництві ін'єкційних розчинів. Ведуться роботи по впровадженню механізації процесів виготовлення відварів і настоїв в умовах аптек.

Досягнуто успіхів в галузі аналізу ліків. Розробляються нові та уніфікуються існуючі методи контролю. Широко впроваджені в практику контрольно-аналітичних лабораторій нові фізико-хімічні методи аналізу.

Науково-дослідними та учебовими інститутами республіки впроваджено в медичну практику ряд нових ефективних препаратів рослинного та синтетичного походження.

З'їзд також відмітив, що в розвитку фармацевтичної науки і практики є ще істотні недоліки. Так, повільно впроваджуються в практику результати наукових досліджень. Ще мало видається фармацевтичної літератури для практичних працівників та учебових закладів. В аптечній мережі недостає фармацевтичних кадрів, особливо провізорів.

Теоретичні дослідження в галузі фармації провадяться недостатньо інтенсивно, мало використовуються математичні методи планування експерименту та електронно-лічильна техніка.

Незадовільно проводяться комплексні дослідження; кафедри економіки та організації фармацевтичної справи не включились в надто важливу роботу по прогнозуванню потреби в лікарських засобах і по переводу аптечної мережі на нові методи планування та економічного стимулювання.

Науково-дослідні і учебові інститути, обласні відділення Наукового товариства фармацевтів недостатньо залишають провізорів-практиків до участі в науковій праці.

Другий з'їзд фармацевтів України прийняв відповідне рішення і накреслив заходи по поліпшенню роботи відділень Наукового товариства фармацевтів і по дальшому розвитку фармацевтичної науки, вдосконаленню та поліпшенню роботи аптечної мережі, по повному забезпеченню потреб населення в лікарських засобах та інших виробах медичного призначення. Делегати з'їзду закликали аптечних працівників віддати всі сили на виконання завдань дев'ятої п'ятирічки і гідно зустріти 50-річчя утворення Союзу РСР.

На заключному пленарному засіданні делегати обрали новий склад правління Наукового товариства фармацевтів в кількості 55 осіб, президію правління в складі 11 осіб та ревізійну комісію в складі 5 осіб. Головою Наукового товариства фармацевтів Української РСР обрано ректора Харківського фармацевтичного інституту доктора фармації професора Д. П. Сало.

Начальник Головного аптечного управління МОЗ УРСР  
В. ТКАЧУК

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.454.12

### **МАЗІ. V. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ЗВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З МАЗЕЙ**

*I. M. ПЕРЦЕВ, Г. С. БАШУРА, Д. П. САЛО, І. О. МУРАВІОВ, О. А. ПИМЕНОВ*  
*Харківський фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут, П'ятигорський фармацевтичний інститут*

Призначення ліків та їх виготовлення повинно базуватися на суверому науковому підході, який виключає необґрунтований вибір виду лікарської форми, допоміжних речовин та фармацевтичної технології їх виготовлення. В попередніх повідомленнях (4, 5) ми вказували на ті основні фактори, які істотно впливають на терапевтичну ефективність мазей.

Численні біофармацевтичні дослідження показали, що швидкість і повнота звільнення ліків з мазової основи, всмоктування через шкіру, їх концентрація та час перебування в організмі в значній мірі залежать від фізичного стану речовини, який в свою чергу знаходиться в прямій залежності від кількості й характеру взятих допоміжних речовин, а також технології виготовлення ліків. Для того щоб лікарська речовина, введена в мазь, виявила бажаний ефект, необхідно підбір допоміжних речовин і технологічні операції по виготовленню ліків здійснювати з врахуванням характеру звільнення і всмоктування діючої речовини, щоб забезпечити максимальну терапевтичну ефективність мазі. Мазева основа при цьому повинна забезпечувати оптимальну можливу дифузію лікарської речовини, якщо вона розчинена, або добрий безпосередній контакт із шкірою (слизовою), якщо вона сусpen-дована (емульгована) в основі.

Застосування нових типів мазевих основ вимагає особливо суверо вимірювати і контролювати підвищену активність мазей. У зв'язку з цим питанню звільнення лікарських речовин з мазей приділяють дедалі більше уваги в медичних та фармацевтичних дослідженнях.

До цього часу розроблено та запропоновано багато різних методів по визначенню звільнення лікарських речовин мазевими основами. Всі ці методи можна розділити, насамперед, на дві групи: модельні досліди *in vitro*, які ґрунтуються на фізико-хімічних визначеннях, та біологічні методи (*in vivo*), які проводяться безпосередньо на живих організмах або ізольованих органах. Результати, одержані біологічними методами, не завжди можуть бути відтворені, а часто навіть суперечні (14, 27, 49, 57). Тому при більш вузьких дослідженнях, наприклад, вивченні здатності мазової основи звільнити лікарські речовини, впливу на швидкість дифузії умов зберігання мазі, впливу добавок до мазової основи пом'якшувачів, ПАР або застосуванні різних технологічних прийомів при виготовленні мазі, застосовують модельні досліди *in vitro*.

Технічне здійснення експериментів *in vitro* може бути різним і залежить головним чином від вибраної методики контролю за дифузією лікарської речовини з мазової основи.

## Пряма дифузія

При використанні методів, що ґрунтуються на прямій дифузії, мазева основа повинна знаходитися в контакті з середовищем, в яке повинна дифундувати лікарська речовина.

Унна (66) запропонував оцінювати ступінь дифузії речовини з мазі на підставі вимірювання інтенсивності забарвлення розчину. Для цього точно відважену кількість 1% фенолфталеїнової мазі, виготовленої на різних мазевих основах, вміщували у паперовий патрон, який опускали в апарат Сокслета з малолужним розчином натрію хлориду. Зміну інтенсивності кольору розчину під впливом дифундованого фенолфталеїну вимірювали через визначені інтервали часу. В другій модифікації цього ж методу мазь наносили на смугу фільтрувального паперу, який занурювали в пробірку з лужним розчином натрію хлориду. Мазь, виготовлена на свинячому жирі, дуже швидко звільняла фенолфталеїн, який забарвлював розчин в темно-червоний колір. З ланолінової основи речовина дифундувала більш повільно і розчин забарвлювався в рожевий колір тільки через 2 години. Вазелін звільняв фенолфталеїн найбільш повільно, а ледве помітне забарвлення розчину можна було виявити через багато годин.

При дослідженні дифузії саліцилової кислоти (17) з 1% мазі останню наносили на зовнішню поверхню dna посудини, яку вміщували в другу посудину (більшого діаметра), заповнену розчином заліза III-хлориду. В другому випадку при подібних дослідженнях 1 г мазі роздавлювали між двома аркушами фільтрувального паперу до одержання шару завтовшки в 1 мм і занурювали в розчин заліза III-хлориду. Швидкість дифузії речовини вимірювали за інтенсивністю забарвлення розчину. Краще всього саліцилова кислота звільнялася з свинячого жиру, гірше — з основи вазелін — ланолін — 20% води і найбільш погано — з вазеліну.

Про швидкість звільнення забарвленої речовини з мазової основи можна судити по її дифузії у щільний желатиновий гель (17, 79). У цьому випадку мазь, що містить забарвлений речовину, наприклад метиленовий блакитний, наноситься на поверхню желатину завтовшки в спинку ножа, а глибина дифузії речовини у гель вимірюється через 24 години. Результати цих досліджень переконливо показали, що вазелін в деяких випадках виявляється непридатною мазевою основою, та послужили приводом пошуку нових, більш ефективних мазевих основ (79).

Надалі методи, запропоновані для визначення дифузії саліцилової кислоти з мазевих основ, зазнали деяких модифікацій (11) з метою надання їм певної стандартності. Так, наприклад, при вивчені здатності мазевих основ звільнити речовини 0,2 г 1% мазі розтирають між двома смугами фільтрувального паперу (довжиною 5 см і ширину 2 см) і вміщують у пробірку з 10 мл 1% розчину залізо-амонійного галуну. Інтенсивність забарвлення вимірюють колориметричним методом через відповідні інтервали часу. При використанні з цією ж метою желатинового гелю останній готують шляхом розчинення 32 г желатину і 10 г залізо-амонійного галуну в 1 л води. Ще теплим, незастиглим розчином заповнюють циліндри (висотою 130 мм і діаметром 25 мм). На рівну поверхню застиглого гелю рівномірно нашаровують 2 г мазі. Ефективність звільнення саліцилової кислоти мазевою основою вимірюють по висоті забарвленої зони за відповідний відрізок часу. Є і інші варіанти цього методу.

Мазі, виготовлені на гідрофобних основах або емульсійних типу в/о, при контакті з агаровим гелем утворюють різко окреслену межу, по якій стикається масляна та водна фази. Це не відбувається при випробуванні мазей, виготовлених на водорозчинних гідрофільно-ко-

лоїдних або емульсійних типу о/в основах. Однак на величину дифузії не впливає поверхня контакту, утворена мазевими основами типу о/в та гелем.

При визначенні дифузії йоду та сульфатіазолу з мазевих основ замість желатину використовують агаровий гель, яким заповнюються пробірки з додаванням відповідного індикатора — 0,1% розчинного крохмалю або 1% реактиву Ерліха (38). В деяких випадках сульфаніламіди визначають методом, при якому в циліндр спочатку вміщують мазь, а на неї обережно нашаровують сироватку (8), дифундований сульфаніламіди в сироватці визначають колориметричним методом.

Описаний та перевірений в експерименті хроматографічний метод (30) визначення швидкості дифузії сульфаніламіду з мазей, виготовлених на основах, до складу яких входило різне співвідношення води і масла. Цей метод полягає у використанні фільтрувального паперу, зволоженого розчином індикатора. Мазь поміщають в центрі фільтрувального паперу в невеликому порожнистому циліндрі, відкритому з обох кінців. Визначення швидкості дифузії проводять шляхом вимірювання відстані від зовнішнього краю мазі до внутрішнього краю кільця забарвленої зони на фільтрувальному папері. На основі цієї праці було встановлено, що сульфатіазол дифундує з емульсійних основ типу о/в швидше, ніж з основ типу в/о.

Порівняно широко застосовується метод агарових пластинок, який був розроблений і запропонований в 1943 році (68). За допомогою агарового гелю можна легко простежити дифузію водорозчинних речовин з різних мазевих основ. При цьому невелику кількість досліджуваної мазі наносять на агаровий гель, що містить реактив, який утворює забарвлений сполуку з лікарською речовиною. У процесі дифузії лікарської речовини з мазі забарвлена зона гелю збільшується. Лінійними розмірами цієї зони і може бути вимірений ступінь дифузії речовини з мазі. Техніка проведення методу, природно, спрощується при використанні барвника як дифундуючої речовини. Якщо речовина здатна флуоресциювати, то для її визначення застосовують лампу для флуоресцентного аналізу речовини, якщо вона радіоактивна — гейгерівський лічильник або авторадіографію.

М. Т. Алюшин (1) та інші автори (2, 6, 36) для визначення ступеня дифузії лікарських речовин з мазевих основ в агаровий гель використали метод вимірювання забарвлених зон, що утворюються при взаємодії дифундованої речовини з відповідним індикатором. Г. С. Башура з співробітниками (2) після вимірювання забарвлених зон вирізали забарвлений гель і, розчинивши його у воді, колориметрували на фотоелектроколориметрі «ФЕК-М».

Використовуючи цей метод для вивчення дифузії саліцилової кислоти з мазевих основ різної хімічної природи, вчені встановили, що за здатністю звільнити досліджувану речовину основи можна розмістити в такій послідовності: основи, які розчиняються у воді, основи, що змиваються водою (емульсійні типу о/в, емульсійні типу в/о) та жирові. З останніх звільнення саліцилової кислоти підвищується при додаванні різних ПАР до 1%, а потім залишається без змін. Проведені дослідження по вивченю дифузії саліцилової кислоти з основ для мазей «Ундецин», «Цинкундан», сірчаної та цинкової дозволили запропонувати більш стабільні прописи основ для цих мазей з поліпшеними дифузійними властивостями.

Для вивчення чутливості і швидкості утворення забарвлених зон за одиницю часу був розроблений модифікований фізико-хімічний метод, який в експерименті порівнювався з методом радіоактивних ізотопів і мікробіологічним тестом (46). Між цими трьома методами була добра кореляція.

У тому випадку, якщо діюча речовина має антисептичні або бак-

терицидні властивості, застосовують мікробіологічний тест, який від попередніх методів відрізняється способом ідентифікації. Визначену кількість мазі вміщують в циліндричний отвір, зроблений в агарі, який містить стандартну культуру мікроорганізму: *Staphylococcus pyogenes aureus* (50, 63, 70, 73, 74), *Escherichia coli* (50, 76), *Saccharomyces cerevisiae* (56, 60) та ін. Мікроорганізми на живильному середовищі ростуть там, де для них утворюється мінімальна гальмівна або згубна дія дифундуваної з мазі речовини. Таким чином, навколо мазі утворюється зона гальмування, яка відсутня при застосуванні непридатної мазової основи. Діаметр або ширина зони гальмування характеризує ступінь дифузії лікарської речовини з мазової основи і визначається через 24 або 48 годин інкубації в термостаті ( $37^{\circ}$ ) в залежності від розміру гальмуючих зон росту мікроорганізмів.

Агаровий гель (2%) готують в асептичних умовах, використовуючи стандартний розчинник (натрію хлориду 8,9 г, калію хлориду 0,3 г, кальцію хлориду 0,33 г, стерильної дистильованої води до одержання 1000 мл розчину). Методи підбору культур мікроорганізмів, живильних середовищ та способи нанесення мазей у різних авторів різні. Найчастіше відважену кількість мазі вміщують у висвердлений в агарі циліндричний отвір \*. Рідше мазь на агарову пластинку наносять з допомогою металевого циліндра діаметром 8 мм (12) або у вигляді плоского коржика діаметром 1,5 мм і товщиною 4 мм (24), який формується стерильним шпателем. Для забезпечення відтворюваних результатів дуже важливо, щоб на агарові пластинки наносилась однакова кількість мазі і забезпечувався хороший контакт мазі з живильним середовищем гелю (3). Величина зони гальмування у великій мірі залежить від кількості агару в чашці Петрі. Так, мазі, що містили фенол, утворювали зону гальмування шириною 5 мм, коли в чашках Петрі було по 10 мл агару. При наявності 20 мл агару зона гальмування не утворюється. Тому для дослідів необхідно брати 15—20 мл агару на чашку.

Мікробіологічний метод був застосований вперше для перевірки антисептичної дії мазей в 1929 році і допоміг виявити мазі, які не мали або мали слабкі антисептичні властивості (50). Цей же метод з успіхом використали для з'ясування залежності гальмуючої дії трьох антисептиків (цетилпіридинхлориду, гексахлорофену та левоміцетину) від типу застосованої мазової основи (20). Встановлено, що активність мазі підвищується з підвищенням гідрофільноти основи. Емульсійні основи типу о/в виявилися крашими, ніж мазеві основи типу в/о. Одержані результати підтвердилися дослідами *in vivo*.

Мікробіологічний тест був застосований в ряді робіт (35, 64, 65, 73, 76) по виявленню впливу кількісного вмісту ПАР в мазевій основі на дію антисептиків та антибіотиків. Було встановлено, що невелика кількість емульгатора викликає значне підвищення активності антибіотиків. Більш високі концентрації ПАР викликають зниження їх активності в кожному окремому випадку в різному ступені.

На дифузію антибіотиків з різних мазевих основ істотно впливає розмір частинок речовини (62), величина ГЛВ (51), кількість і природа використаного емульгатора (73, 75), а також реологічні показники мазової основи (47).

Деякі дослідники (18, 19) також застосовували агарові пластинки з відповідними індикаторами або культурою мікроорганізмів для з'ясування ступеня звільнення лікарських речовин з різних мазевих основ. Ними встановлено, що звільнення діючих речовин з мазей залежить від гідрофільноти мазової основи.

В інших роботах мікробіологічний тест застосовувався для вивчення відносної ефективності мазевих основ різної природи (32); впливу

\* Звідси цей метод одержав назву «чарковий тест».

допоміжних речовин (неіоногенних ПАР) та технології виготовлення (31) на антибактеріальну дію мазей з сульфаніламідами (77, 78), жовтим окисом ртуті, йодом (10), гекседином (15), хлортетрацикліном (7), неоміцином та іншими антибіотиками (23), а також стабільності мазей (12, 58).

Е. М. Плайн і Й. В. Плайн (48), перевіряючи дифузію антибактеріальних препаратів з мазевих основ, виявили пряму залежність між логарифмом концентрації лікарської речовини і поверхнею зони гальмування. На основі цього вони розробили графічний метод кількісної оцінки дифузії препаратів з мазевих основ.

Крім графічного методу, був запропонований метод «агарових туб» (13), який, на думку авторів, є більш швидким і точним у порівнянні з раніше описаним мікробіологічним тестом.

Однак незважаючи на те, що метод агарових пластинок з використанням стандартної культури мікроорганізму, як критерію для оцінки дифузії речовини, дістав широке розповсюдження, він не позбавлений окремих недоліків. Одним з таких недоліків є те, що цей тест не вказує на фактичну кількість речовини, яка дифундує з мазової основи. Він також не вказує, чи дифундують ліки за зони гальмування росту мікроорганізму, що визначаються. За допомогою цього тесту можна виявляти лише відстань, на яку проникають ліки в концентрації, що викликала бактеріостатичну дію.

Цих вад позбавлений метод з застосуванням радіоактивних ізотопів, який передбачає в основному використання тих же принципів, що застосовуються в тесті агарових пластинок. Однак замість бактеріостатичної активності ліків, як критерію їх звільнення з основи, дифузія і розподіл ліків в агаровий гель виявляється вимірами радіоактивності.

Методика із застосуванням радіоактивних ізотопів з успіхом використовувалася для виявлення звільнення лікарських речовин з мазевих основ (9), порівняльного вивчення впливу ПАР на процес дифузії (45, 46, 49, 61) та в інших випадках (41).

### Дифузія через мембрани

Порівняно широко розповсюдженим тестом *in vitro* для визначення звільнення лікарських речовин з мазей є метод дифузії через мембрани. Суть цього методу полягає в тому, що досліджувана мазь відокремлюється від дифузійного середовища якою-небудь напівпроникною мемброною. Як мембрани використовують різний матеріал. Найбільш часто застосовують целофан (16, 21, 40, 42, 46, 57), рідше мембрани тваринного походження, наприклад, яєчну оболонку (16, 29, 53), сліпу кишку ягня (69), очеревину рогатої худоби (57), свіже зняту шкіру з потилиці кролика (54) та інші. Товщина целулоїдної плівки на дифузію виявляє незначний вплив (67), а матеріал не вступає у взаємодію з лікарськими речовинами (26).

Як середовище, в яке дифундує лікарська речовина з мазі, може бути дистильована вода (40), ізотонічний розчин або розчин Рінгера (18, 46, 59, 72), кінська сироватка (22) та інші.

Процес дослідження полягає в тому, що визначену кількість мазі вміщують в камеру для діалізу, яка занурюється у фізіологічний розчин з температурою 37°. Дифундовану лікарську речовину визначають звичайними хімічними або фізико-хімічними методами (13, 28, 34).

Щоб наблизити умови досліду до умов намазування мазі на шкіру, був запропонований пристрій, в якому в процесі визначення дифузії речовини передбачено перемішування мазі (33).

Для наближення досліду до біологічних умов застосовують, в разі потреби, мембрани тваринного походження (57, 69) і відповідне середовище (22).

В останній час в літературі з'явилися повідомлення, які свідчать про те, що автори цих робіт приділяють багато уваги конструюванню моделей *in vitro*, які б більш близько відбивали функцію біологічних мембрани при виявленні деяких процесів переносу лікарських речовин, протікаючих *in vivo*. Були сформульовані бажані властивості модельних мембраних систем, які могли б застосовуватися для вивчення процесів всмоктування ліків, повідомляється про розробку непористої стандартної полімерної моделі мембрани, яка імітує функціональність природних мембрани (25).

Сконструйована дифузійна камера для вимірювання дифузії ліків в дерматологічних мазях (71), яка складається з двох відділень, поділених целофановою мембрanoю. В одне відділення вміщують середовище, утримуюче ліки; дифузія проходить в друге відділення, яке має той же носій, але без ліків. Камера застосовувалась для вивчення дифузії натрію саліцилату та саліцилової кислоти в різних компонентах гідрофільних мазей, виготовлених з трьома неіоногенними ПАР. Таку ж дифузійну камеру використовували для виявлення звільнення ліків з різних мазевих основ та порівняння результатів недавно запропонованого методу «агарових тубів» (13). На експериментальному матеріалі було показано, що метод з діалізуючою камерою швидкий, точний і дає відтворювані та відповідні іншим методам результати (28).

Вивчення дифузії саліцилової кислоти з п'яти різних за своєю хімічною природою мазевих основ проводилось за допомогою камери з трьома відділеннями, де використовувалась силіконова напівпроникна мембрана (43). В цій роботі вивчалося звільнення саліцилової кислоти з мазі, вбирання речовини мазевою основою, проникність речовини через мазеву основу та вплив деяких органічних розчинників на процес звільнення і пенітрацію. Кращі результати досягнуті при використанні основ емульсійного типу. Одержані цим методом результати добре погоджуються з даними, описаними в літературі в дослідах *in vivo*.

Для вивчення звільнення активної речовини з мазової основи був розроблений метод та сконструйований апарат, який дозволяє вести спостереження за цим процесом у будь-який запланований час, що має велике значення для вірного вибору основи (44).

В іншій роботі описана модель *in vitro* для вивчення всмоктування (52). В камері, що обертається, був вивчений перенос саліцилової кислоти та трьох сульфаніламідів з водної фази через проміжну органічну фазу у воду. Швидкість переносу лікарських речовин показала гадану залежність від pH середовища.

Метод дифузії через мембрани використовувався при дослідженні захисних властивостей мазей (39), звільненні лікарських речовин (саліцилової кислоти та натрію саліцилату) в присутності складних ефірів гліцерину і вищих жирних кислот як з допомогою мембрани, так і без неї. У присутності вказаних ефірів звільнення ліків зменшувалося внаслідок утворення молекулярних комплексів, які не проникають через мембрани (37).

Наведені модельні досліди *in vitro* для визначення дифузії лікарських речовин з мазей досить прості у виконанні. Проте результати цих дослідів не можна повністю застосувати до умов живого організму, на що вказувалось в роботі (48), де вимірювалась дифузія саліцилової кислоти, сульфаніламіду, ртуті амідохлориду, тетрацикліну гідрохлориду, йоду та натрію йодиду з вазелінових і силіконових основ (мікробіологічний метод та метод утворення забарвлених зон). Результати дифузії, одержані тестами *in vitro*, не повністю відповідали проникненню та всисанню ліків, показаних тестами *in vivo* (всисання через пошкоджену і непошкоджену шкіру білих шурів). Очевидно, клінічна перевірка модельних досліджень зможе сказати останнє слово про їх ефективність.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алюшин М. Т., Аптечн. дело, 1965, № 2, 21.—2. Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Фармацевтичн. ж., 1969, № 1, 20.—3. Мандак М., Кучера И., Вебер В., Фармация, 1969, № 2, 73.—4. Перцев І. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов І. О., Пименов О. А., Фармацевтичн. ж., 1971, № 5, 3.—5. Ті ж, там же, 1972, № 3, 18.—6. Ряносова О. И., Назаров Б. В., Фармация, 1970, № 3, 17.—7. Трандафилов Т., Томасини Л., Фармация (Софія), 1966, 3, 32.
8. Bandelin F. J., Kemp C. J., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1946, 35, 65.—9. Barker D. Y., Christian J. E., De Kay H. J., Ibid, 1956, 45, 601.—10. Barker D. Y., De Kay H. G., Christian J. E., Ibid, 1956, 45, 527.—11. Becker R., Osterl. Apotheker Ztg, 1949, 3, 42.—12. Beveridge E. G., Pharm. J., 1965, 194, 319.—13. Billups N. F., Sager R. W., Amer. J. Pharm., 1965, 137, 57.—14. Clark G. H., Davies G. E., J. Pharm. Pharmacol., 1949, 1, 521.—15. Coran A., Huyck C. L., J. Soc. Cosmetic Chem., 1956, 7, 20.—16. Czetsch-Lindenwald H., Asker A., Sci. Pharm. (Wien), 1958, 26, 14.—17. Czaetsch-Lindenwald H., Schmidt-La Baume F., Salben, Puder, Externa, Springer Verl., Berlin, 1950, 98.—18. Czetsch-Lindenwald H. et al. Österr. Apotheker Ztsgr., 1962, 16, 561.—19. Czetsch-Lindenwald H., Berufsdermatosen, 1965, 13, 171.—20. Eilö I., Szita J., Pharmazie, 1959, 14, 269.—21. Fiedler W. C., Sperandio G. J., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1956, 45, 212.—22. Fiedler W. C., Sperandio G. J., Ibid, 1957, 46, 47.—23. Florestano H. J., Bahler M. E., Jeffries S. F., Ibid, 1956, 45, 538.—24. Halpern A., Hartwell L. M., Amer. J. Pharm., 1948, 120, 386.—25. Herzog K. A., Swarbrick J., J. Pharm. Sci., 1970, 59, 1759.—26. Higuchi W. J., Ibid, 1962, 51, 802.—27. Homorowska J. M. et al., Acta Polon. Pharm., 1963, 20, 205.—28. Howze J. M., Billups N. F., Amer. J. Pharm., 1966, 138, 193.—29. Hunter M. C., Smith F. J., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1952, 41, 125.—30. Izgu E., Lee C. O., J. Amer. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 1954, 15, 396.—31. Kedvesy G., Pharm. Ztg., 1957, 102, 656.—32. Kolstad C. K., Lee C. O., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1955, 44, 5.—33. Krogervus V. E., Farm. Notisblad, 1965, 74, 298.—34. Kučera I., Veber V., Csl. Farm., 1966, 15, 282.—35. Kučera I., Maudak M., Mlynarcik D., Sci. pharmac., 1968, 36, 242.—36. Lackie H. S., Nairn J. G., Canad. Pharm. J., 1965, 98, 28.—37. Lichnerova I., Chalabala M., Českosl. farm., 1970, 19, 296.—38. Lockie L. D., Sprowls J. B., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1949, 38, 222.—39. Makedonska-Schmidt R., Farm. Polska, 1969, 25, 973.—40. Mühlmann H., Neuenschwander R., Pharmac. Acta Helv., 1955, 30, 1.—41. Münzell K., Ammann R., Ibid, 1956, 31, 305.—42. Mutimer M. N. et al., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1956, 45, 212.—43. Nakano M., Patel N. K., J. Pharm. Sci., 1970, 59, 985.—44. Olszewski Z., Kubis A., Acta Polon. pharm., 1969, 24, 440.—45. Patel K. E., Bunker G. S., De Kay H. G., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 204.—46. Idem, Ibid, 1961, 50, 300.—47. Peteanu E., Szanthó E., Béres A., Farmacia (Buc.), 1970, 18, 361.—48. Plein E. M., Plein J. B., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1957, 46, 716.—49. Plein J. B., Plein E. M., Ibid, 1957, 46, 705.—50. Reddish G. F., Wales H., Ibid, 1929, 18, 576.—51. Rhyne J. W., Payne W. J., Hartman C. W., Ibid, 1960, 49, 234.—52. Robertson J. S., Bode O., J. Pharm. Pharmac., 1970, 22, 423.—53. Ruggiero J. S., Skaum D. M., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1962, 51, 233, 235.—54. Sallai J., Mayer A., Pharmazie, 1969, 24, 464.—55. Sasaki W., Shah S. G., J. Pharmac. Sci., 1965, 54, 277.—56. Savopol E. et al., Far. acia (Buc.), 1966, 14, 277.—57. Schulte K. E., Sachse J., Pharmazie, 1965, 20, 412, 497.—58. Sheinaus H., Lee C. O., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1955, 44, 7.—59. Simaljakova J., Farmacia (Bratisl.), 1955, 24, 162.—60. Smazynski T., Pharm. Polska, 1963, 19, 184.—61. Stark J. F., Christian J. E., De Kay H. G., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1958, 47, 223.—62. Tawashi R., Speiser P., Pharmac. Acta Helv., 1962, 37, 88.—63. Thoma K., Arch. Pharm. (Weinheim), 1967, 300, 31.—64. Ullmann E., Thoma K., Arzneimittel-Forsch., 1959, 9, 644.—65. Idem, Ibid, 1959, 9, 708.—66. Unna P., Dtsch. med. Wschr., 1926, 52, 197, Zit. n. 69.—67. Vogt R., Wolf C., Pharmazie, 1965, 20, 365.—68. Waud R. A., Ramsay A., Canad. Med. Assoc. J., 1943, 48, 121.—69. Whithworth C. W., Becker C. H., J. Pharm. Sci., 1965, 54, 569.—70. Wood J. A., Rising L. W., J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1953, 42, 481.—71. Wood J. A., Rising L. W., Hall N. A., J. Pharm. Sci., 1962, 51, 668.—72. Wood J. A. et al., Ibid, 1962, 51, 802.—73. Yousef R. T., Sci. Pharm. (Wien), 1963, 32, 206.—74. Yousef R. T., Khawam M. N., Arch. Mikrobiol., 1966, 53, 159.—75. Idem, Sci. Pharm., 1964, 32, 1.—76. Idem, Ibid, 1966, 34, 32.—77. Idem, Ibid, 1966, 1, 32, 36.—78. Yousef R. T. et al., Arzneimittel-Forsch., 1966, 4, 575.—79. Zathurecky L., Melichar M., Gruntova Z., Sanda M., Mastove zaklady a masti sucasnej dermatoterapie, Bratislava, 1966.

# ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

УДК 614.27:615.15

## **РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ У ФАРМАЦЕВТАХ ДЛЯ АПТЕЧНОГО ГОСПОДАРСТВА ОБЛАСТІ**

*В. І. КРИКОВ, В. П. ЗАЙЦЕВ*

*Рязанський медичний інститут ім. акад. І. П. Павлова*

Для ефективного використання фармацевтичних кадрів в аптечному господарстві області або краю необхідно в першу чергу визначити оптимальну потребу в них на майбутні роки і встановити реальне співвідношення провізорів і фармацевтів з середньою освітою. Мета цього дослідження — розробити методику визначення потреби у фармацевтах для аптечного господарства області. Спочатку були апробовані п'ять уже існуючих методик. Перевірку цих методик провадили на прикладі аптечного господарства Рязанської області, для чого розраховували потребу області у фармацевтах на 1970 р. Результати розрахунків наведені в таблиці 1. В розрахунку I визначена потреба у фармацевтах, виходячи з нормативів Центрального аптечного науково-дослідного інституту (1, 3), за якими на кожні 10 тис. жителів рекомендовано мати в 1969—1970 рр. 5,2 фармацевта і співвідношення провізорів і помічників провізора відповідно 1 : 2. Чисельність мешканців у Рязанській області в 1970 році становила 1422,5 тис. чоловік. Отже, за розрахунком I в області в 1970 р. вимагалося мати 738 фармацевтів, у т. ч. 246 провізорів.

Розрахунок II проведений на основі середньої продуктивності праці одного фармацевта в тисячах карбованців товарообороту. Середня продуктивність праці визначена вибірковим шляхом по групі міських і сільських аптек. Діленням загального товарообороту аптечної мережі області на середню продуктивність праці виявили потребу у фармацевтах для аптек. До цієї кількості додали фармацевтів, зайнятих в інших аптечних установах (на складі, в лабораторії і т. ін.), і знайшли загальну потребу, рівну 814 чоловікам, з яких (за рекомендованим Центральним аптечним науково-дослідним інститутом співвідношенням 1 : 2) провізорів повинно бути 271 чоловік.

В основу розрахунку III покладені штатні нормативи, затверджені наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР (№ 1188 від 29 грудня

Таблиця 1

**Результати визначення потреби в фармацевтах  
для Рязанської області на 1970 рік  
з допомогою існуючих методик**

Фармацевтичні кадри	Варіанти визначення				
	I	II	III	IV	V
Усього . . . . .	738	814	838	844	880
в т. ч. провізорів . . . . .	246	271	285	386	295
фармацевтів з середньою освітою . . . . .	492	543	553	458	585

1952 р. і № 421 від 22 листопада 1956 р.) (3). На основі цих нормативів по кожній аптекі визначалася потрібна кількість фармацевтів та їх приблизна розстановка. До одержаної загальної кількості додавали необхідну кількість фармацевтів, зайнятих на аптечному складі, в контролально-аналітичній лабораторії, в апараті обласного аптечного управління та інших аптечних установах області і знаходили загальну потребу по цих методах, що становила 838 фармацевтів. Для визначення чисельності провізорів за розрахунком III були застосовані рекомендації про номенклатуру посад аптечних працівників, що заміщаються особами з вищою або середньою фармацевтичною освітою, затверджені наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР № 469 від 19 листопада 1955 р. і № 15 від 13 січня 1956 р. (4). На основі цих рекомендацій нами віднесені до провізорських посад (крім основних) також посади завідуючих міжрайконторами, завідуючих відділеннями у великих аптеках, рецептарів-контролерів, дефектарів і керуючих аптеками V категорії. В результаті розрахунків знайдена кількість провізорів, що становить 285 чоловік.

У розрахунковому варіанті IV були застосовані Чехословацькі нормативи, за якими на 10 тис. жителів рекомендується мати 2,7 провізора і 3,2 помічника провізора (5). В перерахунку на населення Рязанської області це виявило потребу в 1970 році у 844 фармацевтах (386 провізорів і 458 помічників провізора).

У варіанті V ми спробували використати для розрахунків оптимальне співвідношення чисельності фармацевтів і лікарів. На основі аналізу 10 кращих за укомплектованістю лікарськими і фармацевтичними кадрами районів області було визначено оптимальне співвідношення — один фармацевт на 2,5 лікаря. У Рязанській області в 1969 році працювало 2200 лікарів. Отже, потреба у фармацевтах за цим розрахунком становила 880 чоловік. Фактично у 1970 році в Рязанській області працював 721 фармацевт. Аналіз рівня лікарського обслуговування населення і виконання планових завдань у 1970 році по кожній аптекі не виявив особливого напруження в кадровому питанні. До оптимальної потреби не вистачало приблизно 15—20 фармацевтів. Таким чином, з п'яти розглянутих методик визначення біжучої потреби у фармацевтах найбільш реально виявилася методика, що ґрунтується на нормативах ЦАНДІ (розрахунок I). Решта методик дала явно завищену потребу.

Що ж до перспективного планування потреби у фармацевтах, то жодна з перевірених методик не досконала для цієї мети, оскільки в них не береться до уваги вплив різних факторів, що змінюють трудомісткість лікарського обслуговування у наступному плановому періоді.

В основу пропонованої нами методики визначення перспективної потреби у фармацевтах на наступне десятиріччя 1971—1980 рр. була взята загальна оптимальна трудомісткість лікарського обслуговування населення області в базисному 1969 р. з наступним внесенням в неї корективів, зв'язаних з впливом різних факторів. За оптимальну фактичну загальну трудомісткість обслуговування населення області в 1969 р. прийняті витрати праці 720 фармацевтів. За сумарний вираз витраченої цими фармацевтами праці прийнятій загальний товарооборот в базисному 1969 р. Трудомісткість загального товарообороту в базисному році прийнята нами за 1, або 100%. Оптимальна чисельність фармацевтів у 1969 році в 720 чоловік визначена з реальної потреби області, причому ця чисельність дуже близька до розрахункових нормативів ЦАНДІ. Взято до уваги було також і те, що в Рязанській області до 1969 року склалося досить добре співвідношення кількості жителів на 1 аптеку (1 аптека на 8,5 тис. жителів), і особливої потреби в розширенні аптечної мережі область не мала.

Для внесення додаткових корективів у базисний товарооборот 1969

року був проведений аналіз основних економічних показників, що характеризують діяльність аптечного господарства за минулі 10 років (1959—1969 рр.).

На основі цього аналізу виведені середньорічні темпи приросту загального і оптового товарообороту, а також середньорічні витрати одного жителя області на медичні товари і лікувальних закладів на медичні товари в розрахунку на одне ліжко. Беручи до уваги виявлені тенденції зміни середньодушового і середньоліжкового споживання медичних товарів, ми визначили ці показники на майбутнє десятиріччя (1970—1980 рр.). А статистичні відомості про чисельність населення і про ліжкову мережу в майбутньому десятиріччі дали можливість розрахувати товарооборот, що передбачається. За нашими підрахунками товарооборот аптечного господарства області зросте до 1980 року у порівнянні з 1969 р. приблизно на 40 %. Отже, якщо не брати до уваги впливу на ефективність праці аптечних працівників різних факторів, то потреба у фармацевтах до 1980 року становила би  $720 \times 1,4 \approx 1000$  чоловік (максимальний розрахунковий коефіцієнт трудомісткості буде в 1980 р. 1,4). Однак таке планування потреби у фармацевтах дає завищені показники. Тому в розрахунках необхідно обов'язково брати до уваги вплив цілого ряду факторів.

По-перше, нами враховувалось збільшення процента готових лікарських форм у загальній рецептурі аптек області. З метою виявлення найбільш точного процента готових лікарських форм і визначення середньорічного приросту їх була вивчена вибірковим шляхом фактична рецептура в 10 аптеках області за останні три роки і на основі цього вивчення внесені відповідні поправки в загальну рецептуру області. У базисному 1969 році процент готових лікарських форм у загальній рецептурі області становив 76 %. Щорічний приріст за останні 10 років рівний 1,5—2,0 %, що дає підстави чекати в 1980 р. процент готових лікарських форм на рівні 90—92 %. Розрахувавши середню трудомісткість відпуску однієї готової лікарської форми й одного екстемпорального рецепта і взявши до уваги очікувану кількість тих та інших, ми визначили економію трудових витрат на цих роботах, рівну 12 % або розрахунковий коефіцієнт  $K_1 = 0,12$  по відношенню до рівня 1969 року.

По-друге, певне зниження трудових витрат фармацевтів у лікарському обслуговуванні населення дає активізація діяльності аптечних пунктів. У 1969 р. товарооборот усіх аптечних пунктів області становив 7 % від загального обороту аптечної мережі. Аналіз темпів середньорічного приросту товарообороту одного аптечного пункту дає грунт підвищити до 1980 р. питому вагу обороту аптечних пунктів до 9—10 %, що дозволяє зменшити трудові витрати фармацевтів приблизно на 2 % ( $K_2 = 0,02$ ).

По-третє, підвищиться продуктивність праці фармацевтів за рахунок впровадження в практику аптечних установ наукової організації праці і більш ефективних форм лікарського обслуговування населення. На базі десяти міських і сільських аптек області був експериментально перевірений вплив окремих елементів НОП на трудомісткість аптечних операцій.

Застосовуючи раніше перевірену методику (2), ми знайшли, що за рахунок поліпшення використання робочого часу продуктивність праці в цілому по аптечній мережі області повинна підвищитися до 1980 р. приблизно на 4 % ( $K_3 = 0,04$ ). Близько 6 % загальних трудових витрат аптечні працівники області заощадять до 1980 р. за рахунок раціоналізації виробничих процесів, впровадження малої механізації, підвищення культури виробництва, використання передового досвіду кращих аптечних установ та інших елементів наукової організації праці ( $K_4 = 0,06$ ).

Беручи до уваги, що роль фармацевтів у санітарно-освітній роботі

в майбутньому десятирічні повинна зрости, ми розрахували об'єм трудових витрат на дані цілі. На базі кількох кращих аптек області були вивчені види і форми санітарно-освітньої роботи і визначений час на цю роботу. У розрахунку на всю аптечну мережу області збільшення витрат робочого часу на цю роботу становитиме до 1980 р. приблизно +4% ( $K_5 + 0,04$ ). Таким чином, якщо брати до уваги вплив вказаних вище факторів, загальна трудомісткість лікарського обслуговування населення області в 1980 р. по відношенню до 1969 р. матиме розрахунковий коефіцієнт не 1,4, а 1,2.

Загальна формула визначення розрахункового коефіцієнта трудомісткості обслуговування така:

$$K_p = K_m - K_1 - K_2 - K_3 - K_4 + K_5 \dots, \text{де}$$

$K_p$  — розрахунковий коефіцієнт трудомісткості обслуговування населення на кінець планованого періоду,

$K_m$  — максимальний коефіцієнт трудомісткості, знайдений без врахування впливу факторів, діючих на продуктивність праці аптечних працівників,

$K_1$  — коефіцієнт зниження трудомісткості за рахунок розширення кількості готових лікарських форм,

$K_2$  — коефіцієнт зниження трудомісткості за рахунок більш активної роботи аптечних пунктів,

$K_3$  — коефіцієнт зниження трудомісткості за рахунок кращого використання робочого часу,

$K_4$  — коефіцієнт зниження трудомісткості за рахунок впровадження НОП,

$K_5$  — коефіцієнт збільшення трудомісткості за рахунок розширення санітарно-освітньої роботи.

Підставляємо дані і одержуємо:

$$1,2 = 1,4 - 0,12 - 0,02 - 0,04 - 0,06 + 0,04$$

Визначивши розрахунковий коефіцієнт ( $K_p$ ) на планований період і маючи оптимальну кількість фармацевтів в базисному році, можна знайти планову чисельність фармацевтів. У наших розрахунках це буде

$$O_k = A \cdot K_p \dots, \text{де}$$

$O_k$  — чисельність фармацевтів на кінець планованого періоду,  
 $A$  — оптимальна кількість фармацевтів у базисному році.

Тобто кількість фармацевтів у 1980 році становитиме

$$720 \cdot 1,2 = 860$$

Для більш точного визначення потреби у фармацевтах у розрахунках доцільно брати до уваги вплив на трудомісткість лікарського обслуговування населення ще ряду факторів: питомої ваги дефектури у загальній кількості відпуску ліків; зміни чисельності лікарів, співвідношення провізорів і фармацевтів з середньою освітою в загальній чисельності фармацевтів та деякі інші. Однак проведена нами на базі окремих районів області контрольна перевірка впливу цих факторів на трудомісткість лікарського обслуговування не виявила особливих відхилень від розрахунків, проведених з врахуванням тільки основних факторів. Після визначення загальної потреби в фармацевтах на плановий період розробляється приблизна структура використання фармацевтів в аптечних установах області (таблиця 2). Цей розрахунок провадиться на основі аналізу структурних зсувів у розстановці фармацевтів за минулі роки (в %), а також беручи до уваги майбутній об'єм роботи по кожній групі установ. Як видно з даних, наведених в таблиці 2, питома вага фармацевтів, зайнятих в аптеках, становитиме

Таблиця 2

## Приблизна структура використання фармацевтів в аптечному господарстві області

Аптечні установи	Фактична розстановка фармацевтів у минуло-му десятирічі в % до загальної чисельності			Планована розстановка фармацевтів на 1980 р. в %
	1959 р.	1964 р.	1969 р.	
Аптеки . . . . .	90,75	90,94	91,0	88,72
Склади і бази . . . . .	3,94	3,64	4,28	5,23
Фармацевтичні підприємства . . . . .	0,99	0,7	0,58	1,74
Контрольно-аналітичні лабораторії . . . . .	1,57	1,56	1,42	1,75
Аптечне управління і міжрайонні контори . . . . .	2,75	3,16	2,7	2,50

в 1980 р. 88,72%, що в деякій мірі нижче рівня 1969 р. Кількість фармацевтів, зайнятих в обласному аптечному управлінні і в міжрайонтах, становитиме в 1980 р. усього 2,5%, тоді як в 1969 році цей процент був рівний 2,7.

Співвідношення провізорів і фармацевтів з середньою освітою визначається на основі середньорічного збільшення їх чисельності з врахуванням можливості додаткового прибуття їх за рахунок розширення прийому у фармацевтичні учебові заклади.

## ВИСНОВКИ

1. Перевірені п'ять існуючих методик визначення потреби у фармацевтах і виявлено їх недосконалість для перспективного планування потреби у фармацевтах.
2. Вивчено вплив різних факторів на трудомісткість лікарського обслуговування населення в масштабі області.
3. Розроблена методика перспективного планування потреби у фармацевтах для аптечного господарства області з врахуванням впливу різних факторів.
4. Запропонована приблизна схема розстановки фармацевтичних кадрів в аптечному господарстві області.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кучеренко В. Д., Материалы Всесоюзного совещания аптечных работников 15—19 декабря 1964 г., М., «Медицина», 1965, 28.—2. Лас А. А., Криков В. И., Князевский В. С., Фармация, 1969, № 3, 21.—3. Мельниченко А. К., «Основные направления дальнейшего развития аптечного дела в СССР», Сб. научных трудов ЦАНИИ, М., 1963, IV, 5.—4. Тарасова Л. Г., Леменев Л. М., Руководство по планированию хозяйствственно-финансовой деятельности хозрасчетной аптеки, М., «Медицина», 1967, 247.
5. Solich J., Chalabala M., K nekterym problemum potreby farmaceutu v CSSR., Cesk. Farm., 1965, XIV, 7, 335.

Надійшла 17.XII 1971 р.

## ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В МЕДИКАМЕНТАХ НАРКОЗНОУ ГРУПИ

*Р. Д. АНДРЖІЄВСЬКА, М. М. БУШКОВА,  
Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, Н. А. ЯНІШЕВСЬКА*

*Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології*

Поліпшення забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів медикаментами в значній мірі залежить від прогнозування їх потреби. Обґрунтоване визначення потреби є найважливішим фактором у плануванні промисловістю виробництва медикаментів (4). Досвід минулих років показав, що доцільно вивчати попит на медикаменти за фармакологічними групами з встановленням розрахункових параметрів, необхідних для прогнозування їх потреби (3, 5, 8). Це пов'язано з тим, що при плануванні потреби на ліки для хворих певного профілю можливо орієнтуватися на показники захворювання, а також брати до уваги взаємозамінність препаратів в межах фармакологічних груп.

З цією метою нами вивчалася група медикаментів, що застосовуються для загального обезболювання (1, 2).

Відомо, що успішне проведення оперативного втручання в значній мірі залежить від наявності у розпорядженні анестезіолога необхідних ліків для наркозу. Тому важливо, щоб ці ліки своєчасно в потрібному асортименті і кількостях надходили в аптечну та лікувальну мережу. Виходячи з цього, вивчали стан задоволення мережі республіки засобами для загального обезболювання і шляхи їх використання.

Об'єктами наших досліджень були: інгаляційні наркотики рідкі — ефір для наркозу, фторотан, хлороформ; газоподібні наркотичні препарати — закис азоту, циклопропан; нейнгаляційні наркотики, які застосовуються для внутрішньовенного наркозу,— тіопентал натрію та гексенал; м'язові релаксанти, необхідні для розслаблення м'язів,— лістенон, міорелаксин, тубокуарин та інші.

Проведені дослідження показали, що забезпечення аптечних та лікувальних закладів ліками цієї групи з кожним роком поліпшується. Повністю задовольняється потреба в ефірі для наркозу, закисі азоту, циклопропані; в релаксантах: лістеноні, тубокуарині, диплацині та інших. Гірший стан з задоволенням потреби в окремих ліках для внутрішньовенного наркозу, в тому числі з тіопенталом натрію. Неповністю задовольняється попит на нові засоби для загального обезболювання — фторотані та наркотані (1). Разом з тим іноді, навіть при повному задоволенні поданих замовлень, спостерігаються як перебої в постачанні лікувальних закладів лікарськими засобами для створення загального наркозу, так і надмірні лишики цих ліків у мережі. Наявність невикористаних запасів препаратів для наркозу та міорелаксантів часто спричиняє їх списання у зв'язку з обмеженим строком зберігання багатьох з них, зокрема фторотану (строк зберігання один рік, перевірку не підлягає), лістенону (строк зберігання один рік і три місяці); ефіру та хлороформу (контролюються кожні шість місяців).

Дуже часто причиною створення наднормативних лишків є помилки, що мають місце при складанні замовлень на плановий рік. Проте відхилення визначенії потреби від дійсної були б значно менші, якби в основу планування були покладені дані про основні джерела споживання ліків (3, 6, 9).

У зв'язку з нерівномірним використанням наркозних препаратів при різних видах операцій істотне значення має вивчення потреби в ліках окремих лікувальних закладів різних областей. Нами вивчалося споживання медикаментів зазначеної групи в лікарнях чотирьох областей: Київської, зокрема м. Києва, як столичного центру з спеціалізо-

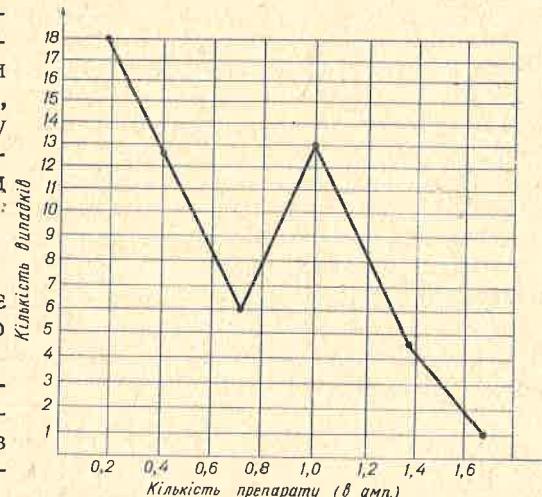
ваними лікувальними закладами; Дніпропетровської — з промисловим ухилом; Закарпатської — сільськогосподарської та Кримської — курортної.

На нашу думку, при визначені потреби в наркозних ліках вихідними показниками є кількість операцій в їх динаміці та показники використання наркозних ліків при загальних обезболюваннях. Вивчення цих показників проводилося нами на матеріалах статистичної звітності 21-ого лікувального закладу системи Міністерства охорони здоров'я УРСР вищевказаних областей за 1965—1969 рр. Після систематизації зібраних даних була проведена математична обробка статистичного матеріалу (за всіма показниками) методом найменших квадратів (7). Користуючись матеріалами статистичної звітності за ряд років, ми екстраполювали цим методом середній приріст операцій, який становив 1,6%. Була також встановлена питома вага оперативних втручань під загальним обезболюванням. Проведені дослідження свідчать про те, що вона знаходиться в інтервалі від 8 до 18%. Встановлений процент застосування загального обезболювання може бути поширеній на всі лікувальні заклади, за винятком протитуберкульозних та ортопедичних клінік. У цих лікувальних закладах процент застосування загального наркозу значно вищий і становить близько 78,9% з відхиленням  $\pm 6,8\%$ . Це пояснюється значно більшою кількістю складних оперативних втручань на кістках, суглобах і легенях під загальним наркозом.

Математична обробка зібраних даних про застосування наркозних препаратів дала можливість встановити частоту їх використання. Так, кількість операцій під загальним наркозом з застосуванням ефіру становить приблизно 64%, закису азоту — 62% і т. ін. Виходячи із закономірностей зміни цих показників за досліджуваний період, можна припустити, що в перспективі застосування чистого ефіру і закису азоту буде скорочуватися і в більшості своїй замінятися комбінованим наркозом з використанням м'язових релаксантів, частота використання яких дорівнює 54% від загальної кількості проведених операцій.

Застосування для внутрішньовенного наркозу гексеналу і тіопенталу натрію як самостійно, так і в суміші з іншими препаратами становить приблизно 35%.

Беручи до уваги специфіку використання наркозних засобів, ми розробили метод розрахунку кількості препаратів, витрачених на одну операцію. Встановлено, що середні дози наркозних засобів на одну операцію в різних лікарських закладах мають значні відхилення, що залежить від складності операцій. З допомогою математичного розрахунку ми визначили кількість кожного препарату, яка витрачається в середньому на одну операцію в лікувальних закладах, незалежно від виду операції. На підставі даних визначено середнє арифметичне значення розрахункових доз, а саме:  $M_a$  — середнє арифметичне витрати даного препарату на одну операцію  $\sigma$  — середнє квадратичне відхилення цього середнього значення, зокрема відхилення, в межах якого може бути збільшена або зменшена розрахункова доза препарату. Так,



Кількість гексеналу на одну операцію.

**Розрахункові дози препаратів, які вживаються  
для загального обезболювання**

Назва препарату	Оди- ниня вимірю	Лікувальні заклади загального профілю		Спеціалізовані проти- туберкульозні й орто- педичні лікувальні заклади	
		розрахун- кові дози	межа від- хилення	розрахун- кові дози	межа від- хилення
Гексеналу по 0,1 . . . .	фл.	0,62	0,2	1,02	0,59
Тіопенталу натрію по 0,1	"	0,57	0,15	1,26	0,5
Закис азоту . . . . .	г	496,9	169,5	1901,7	650,7
Ефір для наркозу . . . . .	фл.	2,56	0,64	1,53	1,04
Лістенон . . . . .	амп.	2,04	0,93	5,66	1,28

наприклад, виходячи з середніх доз використання гексеналу і кількості випадків його застосування, було побудовано графік для даного препарату. Графічне зображення показує, що межа використання препарату знаходитьться в інтервалі від 0,2 до 1,6. За розрахунком середня доза препарату дорівнює 0,62 з межею відхилення 0,2. За таким же принципом було розроблено розрахунки доз інших наркозних препаратів, які наведені в таблиці.

В результаті проведеного вивчення і математичної обробки вихідних матеріалів про використання наркозних препаратів для розрахунку потреби встановлені константи, необхідні для прогнозування потреби наркозних засобів: розрахункові дози препарату на одну операцію; динаміка кількості оперативних втручань на перспективу у %; питома вага операцій під загальним обезболюванням у лікувальних закладах загального профілю, а також у спеціалізованих — ортопедичних та протитуберкульозних.

Нами запропонована формула розрахунку потреби в препаратах для загального обезболювання:

$$S = \frac{[(A - A') \cdot b \cdot K \cdot m + A' \cdot b' \cdot K' \cdot m']}{100} (l + 100), \text{ де}$$

*S* — потреба в препараті,

*A* — загальна кількість операцій в лікувальних закладах загального профілю (звітні дані),

*A'* — те ж у спеціалізованих ортопедичних та протитуберкульозних лікувальних закладах,

*b* — питома вага операцій під загальним наркозом в лікувальних закладах загального профілю,

*b'* — те ж у хворих ортопедичних та протитуберкульозних лікувальних закладів,

*m* — розрахункова доза препаратів для операцій у лікарнях загального профілю,

*m'* — те ж при операціях на легенях, кістках і суглобах,

*K* — коефіцієнт використання препаратів,

*l* — динаміка кількості проведених операцій в %.

Щоб спростити процес розрахунку при складанні замовлень практичними працівниками, у запропонованій формулі нами розраховано добутки *b · K · m* і *b' · K' · m'*, замість яких введені показники *N* і *N'*. Це значно полегшує і прискорює розрахунок потреби в препаратах. В результаті запропонована розрахункова формула

$$S = \frac{[(A - A') \cdot N + A' \cdot N']}{100} (l + 100)$$

Попередня апробація розробленого методу при розрахунках потреби в розглянутих лікарських засобах при складанні замовлень на

1972 р. як для областей, так і для республіки в цілому підтвердила вірогідність встановлених констант та придатність самого методу для прогнозування потреби препаратів розглянутої групи.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчена номенклатура, спектр дії та стан забезпечення аптечної та лікувальної мережі республіки препаратами для наркозу.
2. Проведено аналіз та математичну обробку статистичних матеріалів про кількість проведених операцій, у тому числі з застосуванням загального наркозу, в лікувальних закладах окремих областей та по республіці в цілому за період з 1965 до 1969 року.
3. Встановлено константи, необхідні для розрахунку потреби в засобах для загального наркозу.
4. Розроблено методику розрахунку потреби на наркозні препарати і проведена апробація методики.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дарбніян Т. М., Новые наркотические вещества, Боль и обезболивание, М., «Знание», 1967.— 2. Жоров И. С., Общее обезболивание, М., «Медицина», 1964.— 3. Загоровська Л. Т., Фармацевтичний журнал, 1970, № 5, 68.— 4. Иванов Н. М., Медицинская промышленность СССР, 1964, № 1.— 5. Канчук Ш. Ф., Аронсон П. Ю., там же, 1963, № 2, 13.— 6. Коган А. П., Королева М. Г., О перспективе потребления медикаментов, Труды ЦАНИИ, М., 1970.— 7. Линник Ю. В., Способ наименьших квадратов и основы теории обработки наблюдений, М., Физматиздат, 1958.— 8. Методические указания по определению потребности в новых лекарственных препаратах на первый год внедрения в широкую медицинскую практику, 26.VIII 1965 г., М., Фармакопейный комитет МЗ СССР.— 9. Склияревский Л. Я., Коновалов М. И., Медицинская промышленность СССР, М., 1963, № 8.

Надійшла 24.VI 1971 р.

УДК 615.477.58

## ВИВЧЕННЯ МЕДИЧНОЇ ПОТРЕБИ НА ЛІКУВАЛЬНІ ПАНЧОХИ ТА ЕЛАСТИЧНІ БИНТИ

О. С. МАЦЯК, Т. С. СЛУПСЬКА  
Львівський медичний інститут

Забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами, предметами догляду за хворими та іншими товарами аптечного асортименту має важливе значення у поліпшенні медичного обслуговування. Однак у справі забезпечення населення медикаментами є істотні недоліки. Неправильне визначення потреби лікувально-профілактичних закладів на лікарські засоби дуже часто призводить до перебоїв у постачанні (4).

За останній час у фаховій літературі (1, 6—9, 14) друкується чи-  
мало робіт з питань вивчення й визначення потреби на медикаменти,  
тоді як вивчення та визначення потреби лікувально-профілактичних  
закладів і населення на предмети догляду за хворими майже не про-  
водиться.

На протязі ряду років хворі варикозним розширенням вен, хроніч-  
ним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок відчувають значні  
перебої у придбанні рекомендованих лікарями-хірургами лікувальних  
медичних панчіх та еластичних бинтів. В аптечних установах трапля-  
ються часті відмовлення у цих виробах. Відсутність вибору потрібних  
моделей, розмірів та кольорів медичних панчіх створює утруднення



Рис. 1. Медична панчоха.



Рис. 2. Еластичний бінт.

у забезпеченні цими предметами населення. Таке положення ускладнює працю лікарів, яка направлена на профілактику і лікування цих поширеніших захворювань і не сприяє працездатності робітників та службовців (12).

Варикозним розширенням вен нижніх кінцівок хворіє від 9 до 15% усього населення та 28% вагітних жінок. Найчастіше це захворювання зустрічається у віці 30—50 років і є одною з причин зниження працездатності робітників та службовців. Вищезгадані захворювання частіше спостерігаються у людей, які змушені багато ходити, працювати стоячи та підіймати вантажі (2, 5).

При консервативному лікуванні хворих з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок для боротьби з застосом крові в розширеніх підшкірних венах і у зв'язку з набряками кінцівок лікарі рекомендують бинтування еластичними бінтами (рис. 1) або накладання медичних панчіх (рис. 2) у тих випадках, якщо вони відповідають розмірам ніг. Медична панчоха значно поступається бинту, тому що вона не розрахована на деякі зміни кінцівок. Застосування еластичних бінтів, у свою чергу, вимагає знання техніки накладання їх на ноги (15) та більшої витрати часу.

З естетичної точки зору еластичний бінт на нозі значно поступається медичній панчося, але має ту перевагу, що дозволяє дозувати стискання хворої кінцівки. З другого боку — користування панчохою простіше і практичніше: її не треба перекладати по кілька разів на день (13).

З косметичної точки зору для хворих жінок необхідно мати в аптечних установах повний асортимент медичних панчіх у трьох кольорах, що їх випускає вітчизняна промисловість.

Метою наших досліджень стало вивчення медичної потреби дорослого населення Львівської області на медичні панчохи та еластичні бінти.

Найвірнішим джерелом для визначення фактичної потреби населення на зазначені медичні вироби, на нашу думку, є вивчення та розробка матеріалів медичної статистики про захворювання населення варикозним розширенням вен, хронічним флебітом та тромбофлебітом нижніх кінцівок (6). Виходячи з цього, нами проведено вибірку хворих з цими захворюваннями згідно з статистичною обліковою формою

Таблиця 1

Вибірка хворих, що потребують для лікування медичні панчохи та еластичні бинти

Діагноз захворювання	1966 р.		1967 р.		1968 р.		1969 р.	
	місто	село	місто	село	місто	село	місто	село
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок . . . . .	3628	2520	3576	2550	3471	2865	4412	1689
в т. ч. по Львову . . . . .	2122		2332		2021		2085	
Хронічний флебіт і тромбофлебіт . . . . .	2732	1172	3004	1044	3536	1247	4169	717
в т. ч. по Львову . . . . .	1628		1772		1926		1937	
Усього . . . . .	6360	3692	6580	3594	7007	4112	8581	2406
в т. ч. по Львову . . . . .	3750		4104		3947		4022	

№ 271 за 1966—1969 роки, результати якої наведені в табл. 1. Однак слід відзначити, що в медичну статистику не включено багато хворих варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок, які при сприятливому перебігу захворювання рідко звертаються за лікарською допомогою (2).

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що захворювання варикозним розширенням вен нижніх кінцівок серед населення міст області незначно коливалося в 1966—1968 рр., маючи тенденцію до спаду, та помітно зростало в 1969 р. По м. Львову ці захворювання знаходилися, майже на однаковому рівні, за винятком 1967 р., в якому спостерігалися їх невелике зростання. Серед сільського населення показники згаданих захворювань в 1966—1967 рр. були на одному рівні, в 1968 р. зросли, а в 1969 р. значно зменшилися.

У той час як захворювання флебітом і тромбофлебітом серед населення міст зростало, на селі показники цих захворювань в 1966—1968 рр. незначно коливалися, а в 1969 році мали тенденцію до спаду.

Як показують дані про задоволення планових замовлень аптечного управління Львівського обласного відділу охорони здоров'я за 1966—1970 рр., медичні панчохи та еластичні бинти замовляються довільно. Наша промисловість далеко не повністю задовольняє замовлення аптечного управління на такі важливі лікувальні й профілактичні вироби як за кількістю, так і за асортиментом (табл. 2).

Еластичні бинти й медичні панчохи виробляються з бавовняно-паперової пряжі з прокладкою плетеної гумової нитки, причому останні бувають трьох моделей — до коліна, вище коліна та на всю ногу (рис. 1—3). Випускаються медичні панчохи в розмірах, що відповідають № 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, і в кольорах, що відповідають тонам 23, 24 і 25 (МРТУ-42 1883-64).

Таблиця 2

Дані про задоволення планових замовлень Львівського аптечного управління на медичні панчохи й еластичні бинти (в тис. штук) у 1966—1970 рр.

Планові показники	1966 р.		1967 р.		1968 р.		1969 р.		1970 р.	
	медичні панчохи	еластичні бинти								
Замовлено . . . . .	24,0	10,0	26,9	12,0	40,9	10,0	52,1	50,0	39,75	30,0
Виділено . . . . .	13,8	3,0	3,78	2,5	4,0	2,0	3,05	3,5	4,64	2,5
Задоволення в %	58,0	30,0	14,05	20,8	9,7	20,0	5,8	7,0	11,6	8,3

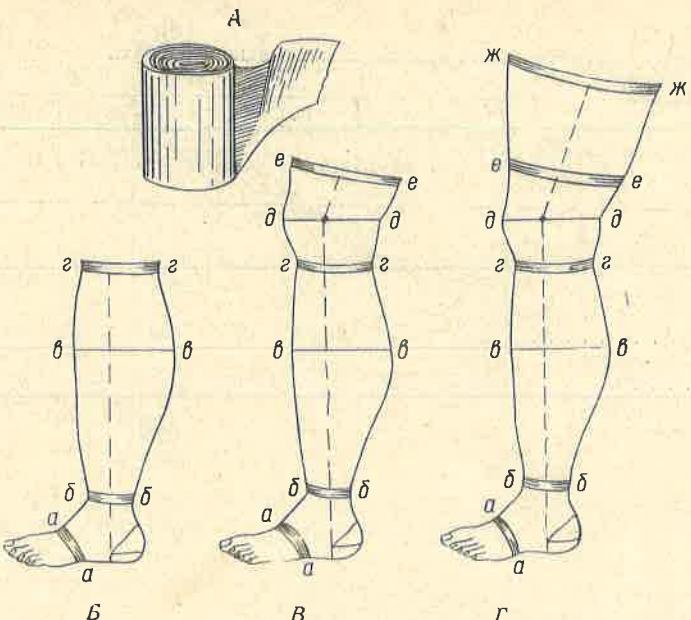


Рис. 3. А — еластичний бінт, Б — медична панчоха до коліна, В — медична панчоха вище коліна, Г — медична панчоха на всю ногу.

а — підйом ноги, б — окружність гомілкоступневого суглобу, в — окружність серединніх ікр, г — окружність ноги під колінами, д — окружність коліна, е — окружність ноги вище коліна, ж — окружність ноги в стегні. Вертикальна переривчаста лінія означає довжину медичної панчохи.

Вивчення даних про співвідношення хворих людей і всього здорового населення (10) дало можливість встановити процент кількості медичних панчіх трьох моделей. На підставі даних про кількість хворих варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок у 1966—1969 роках ми визначили асортимент потрібних медичних панчіх (табл. 3).

Проте слід відмітити, що варикозним розширенням вен нижніх кінцівок хворіють переважно в дорослом віці (2), тому при визначенні кількості хворих була взята до уваги кількість дорослого населення Львівської області, яке на 1.I 1966 року становило 1676 тис. чоловік.

Користуючись методом екстраполяції (14), ми вирахували кількість дорослого населення за 8 років. На підставі даних про кількість дорослого населення Львівської області, а також про кількість хворих варикозним розширенням вен нижніх кінцівок був визначений процент захворювання у відношенні до всього населення міст і сіл та окремо м. Львова.

#### Таблиця 3

Асортимент медичних панчіх для хворих варикозним розширенням вен, хронічним флебітом та тромбофлебітом нижніх кінцівок

Локалізація захворювання	Модель панчохи	Процент локалізації захворювання	кількість панчіх			
			1966 р.	1967 р.	1968 р.	1969 р.
Гомілка . . . . .	до коліна	57,24	11506	11645	12727	12576
Нижня кінцівка . . . . .	вище коліна	39,06	7855	7948	8686	8583
До стегна . . . . .	на всю ногу	3,70	744	755	825	815
<b>Усього . . . . .</b>		<b>100,00</b>	<b>20104</b>	<b>20348</b>	<b>22238</b>	<b>21974</b>

На підставі даних за чотири роки ми встановили середнє значення процента захворювання і прийняли його на 1970 рік. Це середнє значення 1,24% від усього дорослого населення Львівської області, 1,06% від населення міст, 0,82% від населення сіл та 1,21% від населення м. Львова (табл. 4).

Дані, наведені в табл. 4, дозволяють зробити висновки про те, що захворювань варикозним розширенням вен серед міського населення в три рази більше, ніж серед населення сіл.

Оскільки варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом пошкоджені в основному обидві нижні кінцівки, при визначені потреби на медичні панчохи кількість хворих умовно подвоєно. Для визначення потреби хворих на медичні панчохи й еластичні бинти ми використали такий метод: знаючи процент хворих і те, що варикозним розширенням вен нижніх кінцівок хворіють дорослі, ми вирахували кількість потрібних медичних панчіх. Так, якщо процент захворювання становив 1,24%, а дорослого населення було 1744 тис. чоловік, то, визначивши невідоме, ми встановили кількість хворих та необхідну для них кількість медичних панчіх, яка становила 21 625 штук. Ця потреба на 1970—1973 роки відповідно зростає.

Лікарі рекомендують хворим по дві медичні панчохи (на зміну для кожної хвої ноги), однак дають перевагу бинтуванню ніг еластичними бинтами (3). Оскільки для хвої ноги необхідно використовувати по два бинти, потреба на них становитиме: на 1970 р.— 43 252 штуки бинтів, на 1971 р.— 43 672, на 1972 р.— 44 100, на 1973 р.— 44 550 штук бинтів. Еластичні бинти лікарі рекомендують також й при розтягненнях з'язок колінного, гомілкоступневого, променевозап'ястого, плечового та ліктьового суглобів, отже, користуючись даними про кількість цих травм в 1964 році (13), ми визначили додаткову потребу в еластичних бинтах (табл. 5).

Таблиця 4

Визначення перспективної потреби на медичні панчохи й еластичні бинти (в штуках) для Львівської області

Діагноз	Назва виробу	1970 р.	1971 р.	1972 р.	1973 р.
Варикозне розширення вен, хронічний флебіт і тромбофлебіт нижніх кінцівок	медична панчоха	21626	21836	22055	22275
	еластичний бінт	43252	43672	44110	44550
Розтягнення колінного, гомілкоступневого, променевозап'ястого, плечового і ліктьового суглобів	» »	15729	15882	16040	16200
Усього еластичних бинтів		58981	59554	60150	60750

Таблиця 5

Асортимент медичних панчіх для хворих варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок

Локалізація захворювання	Модель панчохи	Процент захворювання	1970 р.	1971 р.	1972 р.	1973 р.
			кількість панчіх			
Гомілка . . . . .	до коліна	57,24	12379	12499	12624	12750
Нижня кінцівка . . .	вище коліна	39,06	8447	8529	8615	8700
До стегна . . . . .	на всю ногу	3,70	800	808	816	825
Усього . . . . .		100,00	21626	12836	22055	22275

Таблиця 6  
Виділення фондів на медичні панчохи в процентах для Львівського аптечного управління

Назва виробу	1968 р.	1969 р.	1970 р.
	Виділено в процентах		
<b>Медична панчоха</b>			
№ 4 . . . . .	—	5	2,5
№ 5 . . . . .	6,0	—	3,0
№ 6 . . . . .	12,0	10,0	11,0
№ 7 . . . . .	15,2	10,0	12,6
№ 8 . . . . .	18,2	10,0	14,1
№ 9 . . . . .	15,2	15,0	15,1
№ 10 . . . . .	12,2	20,0	16,1
№ 11 . . . . .	12,2	15,0	13,6
№ 12 . . . . .	9,0	15,0	12,0
<b>Усього . . .</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Визначивши перспективну потребу на медичні панчохи на 1970—1973 роки, ми склали асортимент на ці вироби на три моделі (табл. 5).

Фонди на медичні панчохи виділялися Львівському аптечному управлінню на 1968 і 1969 роки в процентах до кожного номера, а на 1970 рік ці фонди були виділені загальною кількістю, без процентного визначення. Вважаємо, що процентне визначення кожного номера медичної панчохи є важливою вимогою повного їх асортименту, тому на підставі даних 1968 і 1969 років ми встановили середнє значення процентів для кожного номера медичної панчохи на 1970 рік (табл. 6).

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено процент захворювання варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок за 1966—1969 роки і визначено перспективну потребу дорослого населення Львівської області на медичні панчохи та еластичні бинти на 1970—1973 рр.

2. На підставі даних про локалізацію захворювання варикозним розширенням вен, хронічним флебітом і тромбофлебітом нижніх кінцівок складено асортимент медичних панчів за моделями.

3. Результати роботи можуть бути використані аптечним управлінням при складанні планових заявок-замовлень на медичні панчохи й еластичні бинти.

## ЛІТЕРАТУРА

- Аракельянц К. З., Загоровська Л. Т., Фармацевтичний журнал, 1962, № 6, 3.—2. Аскерханов Р. П., Варикозное расширение вен нижних конечностей, Дагестан, 1960, 29, 38, 132.—3. Байкова З. З., Предупреждение тромбофлебита, «Медицина», 1969, 11, 22, 23.—4. Братусь В. Л., Фармацевтичный журнал, 1970, № 2, 8.—5. Безверхий Д. В., Клиническая хирургия, 1969, № 10, 61.—6. Дмитриев М. А., Кучеренко В. Д., Аптечное дело, 1963, № 4, 14.—7. Канчук Ш. Ф., Аронсон М. Ю., Медицинская промышленность СССР, 1963, № 1, 13.—8. Клюев М. А., там же, № 6, 3.—9. Майминд М. А., там же, № 7, 31.—10. Мацяк А. С., Исследования в области лекарственных средств, Киев, «Здоров'я», 1969, 264.—11. Мерков А. М., Демографическая статистика, М., «Медицина», 1965.—12. Скляревский Л. Я., Коновалов М. Н., Медицинская промышленность СССР, 1963, № 8, 24.—13. Тальман И. М., Варикозное расширение вен нижних конечностей, Л., Медгиз, 1961, 61.—14. Шмарук Л. Г., Загоровська Л. Т., Фармацевтичний журнал, 1964, № 1, 3.

Надійшла 2.XI 1971 р.

# ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.496.3.07

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОКСИПОХІДНИХ N-АЦЕТИЛ-N-ФЕНІЛТІОСЕЧОВИНИ

М. М. ТУРКЕВИЧ, А. В. ВЕРБА

Львівський медичний інститут, Запорізький медичний інститут

З великої кількості різних похідних тіосечовини більшість є біологічно активними речовинами і деякі з них використовують в медичній практиці як протитуберкульозні (5) й антитиреоїдні (2, 4) засоби, а також як зооцидні (6). З літератури (8) відомо, що протитуберкульозну дію мають деякі ацильні похідні тіосечовини. З метою вивчення їх тонкої хімічної структури нами синтезовано ацетильні похідні *o*-, *m*- і *n*-метоксифенілтіосечовини і виміряні їх спектри вбирання в УФ області світла.

Ацетилування арилтіосечовини проводили оцтовим ангідридом за методом Хугерсхоф (7). Одержані три неописані в доступній нам літературі сполуки (табл. 1).

Всі сполуки являють собою білі кристалічні порошки, розчинні в ацетоні, диметилформаміді, хлороформі, діоксані, етанолі; нерозчинні у воді та циклогексані.

УФ спектри вбирання синтезованих нами речовин вимірювали в етанолі при концентрації  $2 \cdot 10^{-3}$ — $2 \cdot 10^{-5}$  М за допомогою спектрофотометра СФ-4А (кувета 1 см).

Згідно з даними, наведеними в таблиці 2, для N-ацетильних похідних моноарилтіосечовин найбільш характерними є смуги з максимумами при 248—262 нм та 283—300 нм.

В етанолі крива N-ацетил-N-фенілтіосечовини характеризується двома широкими інтенсивними смугами з максимумами відповідно при 248 нм ( $\lg \epsilon 4,24$ ) і 298 нм ( $\lg \epsilon 4,10$ ) (рис. 1).

Введення метоксигрупи в фенільний радикал N-ацетил-N-фенілтіосечовини приводить до зміни спектра останньої. Так, у *n*-метоксипохідного N-ацетил-N-фенілтіосечовини спостерігається батохромне зміщення короткохвильового максимуму до 262 нм ( $\lg \epsilon 4,24$ ) з виникненням на кривій вигину при 250 нм ( $\lg \epsilon 4,12$ ) і розділенням довгохвильової смуги на дві — з максимумом при 287 нм ( $\lg \epsilon 4,05$ ) і вигином при 309 нм ( $\lg \epsilon 3,95$ ). Подібні зміни відбуваються також при введенні метоксигрупи в *o*- положення і менш помітні — при введенні її в *m*- положення, але для останніх сполук більш наочно спостерігається поява короткохвильової смуги з максимумом при 230 нм.

Таблиця 1

Характеристика похідних фенілтіосечовини

Сполука	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Знайдено в % N	Емпірична формула	Вирахувано в % N
N-ацетил-N-( <i>n</i> -метоксифеніл)-тіосечовина	81,0	156—157	12,55	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	12,49
N-ацетил-N-( <i>o</i> -метоксифеніл)-тіосечовина	81,0	176—177	12,40	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	12,49
N-ацетил-N-( <i>m</i> -метоксифеніл)-тіосечовина	80,0	113—113,5	12,33	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	12,49

Таблиця 2

Максимуми і інтенсивність смуг вбирання N-ацетил-N-фенілтіосечовини та її метоксипохідних в етанолі

Сполуки	Смуга							
	спряження замісника з кільцем		локального збудження фенільного ядра, коротковільова		тіоамідна		локального збудження фенільного ядра, довгохвильова	
	$\lambda \text{ нм}$	$\lg \epsilon$	$\lambda \text{ нм}$	$\lg \epsilon$	$\lambda \text{ нм}$	$\lg \epsilon$	$\lambda \text{ нм}$	$\lg \epsilon$
N-ацетил-N-фенілтіосечовина . . .	—	—	248	4,24	298	4,10	складна	—
N-ацетил-N-(n-метоксифеніл)-тіосечовина . . . . .	250*	4,12	262	4,24	287	4,05	309	3,95
N-ацетил-N-(o-метоксифеніл)-тіосечовина . . . . .	230	4,17	259	4,07	283	3,90	314	4,10
N-ацетил-N-(m-метоксифеніл)-тіосечовина . . . . .	230*	4,22	255	4,05	300	4,01	складна	—
N-ацетилтіосечовина . . . . .	242*	4,12	—	—	272	3,97	—	—
N-фенілтіосечовина . . . . .	—	—	—	—	267	4,19	—	—

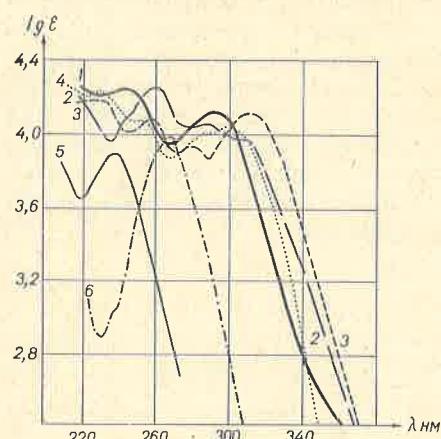
\* Вигин на кривій.

Для визначення природи смуг вбирання N-ацетил-N-фенілтіосечовини та її метоксипохідних необхідно було з'ясувати вплив ацетильної та фенільної груп на тіосечовину. Вплив фенільного радикалу на тіосечовину та її тіоамідну смугу вбирання нами розглянутий раніше (1).

Ацетилтіосечовина характеризується одним максимумом при 272 нм ( $\lg \epsilon$  3,97), який на відміну від тіосечовини зміщений батохромно на 31 нм. Подібні зміни викликає також фенільний радикал. Таким чином, батохромне зміщення тіоамідної смуги тіосечовини зумовлене електроноакцепторними властивостями замісника. Цілком імовірно, що введення в молекулу тіосечовини двох електроноакцепторних груп по одному атому азоту повинно приводити до ще більшого батохромного зміщення смуги тіосечовини. В дійсності N-ацетил-N-фенілтіосечовина має максимум при 298 нм, який зміщений від максимуму тіосечовини батохромно на 57 нм, що відповідає сумарному зміщенню, викликаному

фенільною (26 нм) та ацетильною (31 нм) групами. Проте таке ідеальне зміщення викликає сумнів, тому що поряд з впливом ацетильної та фенільної групи на перенос електронів в тіоамідному хромофорі неможливо нехтувати взаємним впливом цих груп між собою через атом азоту. Наявність цього впливу має приводити до зменшення батохромного зміщення смуги, зумовленої переносом електронів в тіоамідному хромофорі (тіоамідної смуги).

Причину великого зміщення тіоамідної смуги можна пояснити, якщо взяти до уваги, що наявність фенільного ядра приводить до появи максимумів вбирання, зв'язаних з локальними збудженнями його електронів. Тіоамідна смуга, батохромно зміщуючись, накладається

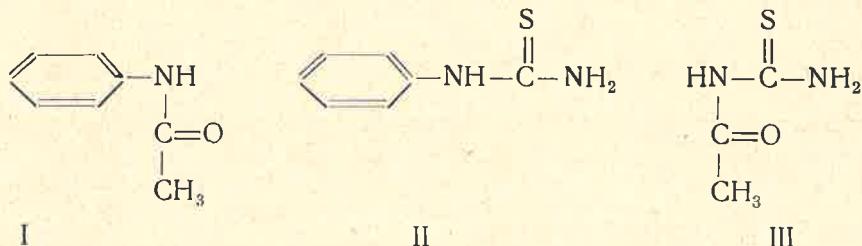


Спектри вбирання в етанолі:

- 1 — N-ацетил-N-фенілтіосечовина, 2 — N-ацетил-N-(n-метоксифеніл)-тіосечовина, 3 — N-ацетил-N-(o-метоксифеніл)-тіосечовина, 4 — N-ацетил-N-(m-метоксифеніл)-тіосечовина, 5 — ацетаніліду, 6 — ацетилтіосечовина.

на смугу локального збудження електронів фенільного ядра, і на кривій спектра спостерігаємо появу однієї широкої смуги з загальним максимумом при 298 нм.

Щоб встановити природу короткохвильової смуги N-ацетил-N-фенілтіосечовини з максимумом при 248 нм, ми розглянули спектри більш простих сполук, генетично зв'язаних з N-ацетил-N-фенілтіосечовиною. Такими сполуками є ацетанілід (І), фенілтіосечовина (ІІ) і ацетилтіосечовина (ІІІ):



Ацетанілід має інтенсивну смугу вбирання з максимумом при 240 нм (9), яка являє собою смугу локального збудження електронів фенільного ядра аніліну, зміщену гіпсохромно під впливом ацетильної групи.

Фенілтіосечовина в області 240 нм має незначний вигин, а ацетилтіосечовина при 220—265 нм максимумів вбирання не має.

Таким чином, смуга N-ацетил-N-фенілтіосечовини з максимумом при 248 нм являє собою короткохвильову смугу локального збудження електронів фенільного ядра.

Спектр вбирання метоксипохідних N-ацетил-N-фенілтіосечовини на відміну від безметоксильного аналогу характеризується наявністю чотирьох смуг вбирання, за винятком *m*-метоксизомеру. Виникнення додаткових максимумів вбирання викликане розділенням максимумів N-ацетил-N-фенілтіосечовини.

Метоксигрупа, зменшуючи вплив фенільного ядра на атом азоту, який з ним зв'язаний, приводить до утруднення переносу електронів в тіоамідному хромофорі, і внаслідок цього спостерігається незначне гіпсохромне зміщення тіоамідної смуги. Довгохвильовий максимум вбирання N-ацетил-N-фенілтіосечовини розділяється при цьому на два максимуми. У *m*-метоксипохідного розділення довгохвильового максимуму не спостерігається, тому що метоксигрупа в *m*-положенні не знаходиться в спряженні з іншими замісниками фенільного ядра.

Якщо введення метоксигрупи в фенільне ядро N-ацетил-N-фенілтіосечовини приводить до утруднення переносу електронів в тіоамідному хромофорі, то, з другого боку, підвищення електронної густини у фенільному кільці зближує енергетичні рівні його основного і збудженого стану. Таке явище сприяє батохромному зміщенню смуг локального збудження фенільного ядра. Так, короткохвильова смуга локального збудження для *n*-метоксипохідного зміщується до 262 нм, а для *o*- і *m*-метоксизомерів — до 259 нм і 255 нм відповідно.

Введення метоксигрупи безпосередньо в молекулу ацетаніліду також приводить до батохромного зміщення його максимуму вбирання (3).

Спряженням метоксигрупи з фенільним ядром може бути пояснена поява смуги вбирання в області 230—250 нм, яка спостерігається також у заміщеного анізолу.

Спектри вбирання N-ацетил-N-фенілтіосечовини та її метоксипохідних в діоксані практично не відрізняються від своїх спектрів в етанолі.

## ВИСНОВКИ

1. Введення ацетильної групи в молекулу тіосечовини викликає батохромне зміщення тіоамідної смуги вбирання до 272 нм.

2. В етанолі і діоксані N-ацетил-N-фенілтіосечовина та її метокси-похідні характеризуються смугами переносу електронів між замісником і арильним ядром (230—250 нм), тіоамідною (283—300 нм) і двома смугами локального збудження фенільного ядра (248—262 нм і 309—314 нм). З них найбільш характерними є тіоамідна і короткохвильова смуга локального збудження фенільного ядра.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Верба А. В., Туркевич М. М., Фармацевтичний журнал, 1972, № 2, 14.—
2. Генес С. Е., Врачебное дело, 1947, № 6, 459.—3. Луцкий А. Е., Гольберкова А. С., Бугай П. М., ЖОХ, 1963, 33, 1624.—4. Ляшко К. Я., Оганесова В. Г., Минушкин О. Н., Советская медицина, 1970, № 5, 146.—5. Щукіна М. Н., Медицинская промышленность СССР, 1964, № 4, 18.

6. Вгіап А., Arch. intern. pharmacodynamie, 1949, 80, 301.—7. Hugeshoff A., Ber., 1899, 32, 3649.—8. Negwer M., Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. Berlin, 1967.

## SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF METHOXYDERIVATIVES OF N-ACETYL-N-PHENYLTHIOUREA

M. M. TURKEVICH and A. V. VERBA

Lvov Medical Institute, Zaporozhye Medical Institute

## SUMMARY

Synthesized were methoxyderivatives of N-acetyl-N-phenylthiourea and UV-absorption spectra in ethanol and dioxane were measured.

The presence has been found of a band of thioamide chromophore (max.=283—300 nm), bands of local excitation of the phenyl nucleus (max.=242—262 nm and 309—314 nm) and electron transfer from the substitute to the ring (max.=230—250 nm).

Надійшла 7.IV 1972 р.

УДК 615.284.32-012

## СИНТЕЗ 5-ПОХІДНИХ N, N'-БІС-(ТІАЗОЛІН-2-ОН-4-ІЛ-2)-ПІПЕРАЗИНУ

O. I. БЄСЯДЕЦЬКА

Львівський медичний інститут

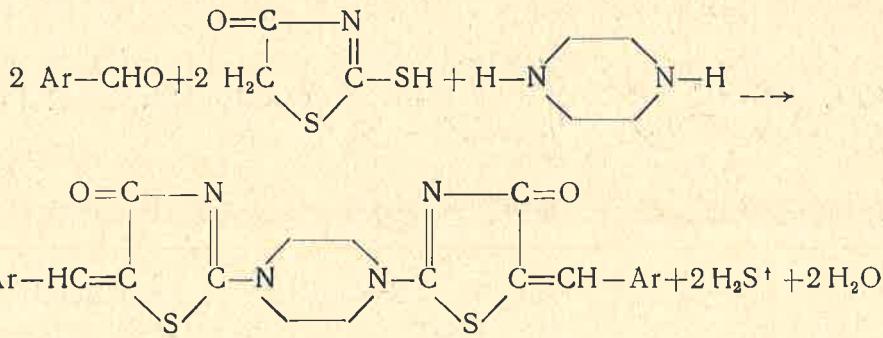
Піперазин та його похідні знайшли застосування в медичній практиці як протиглісні (піперазин і його солі, дитразин) та нейроплегічні (етаперазин, трифтазин, френолон) засоби.

Як відомо, атоми водню при атомах азоту в молекулі піперазину є лабільними. Так, піперазин легко входить в реакцію конденсації з гіпогалогенітними (3) і нітратною (4) кислотами, діазонієвими солями (3), альдегідами (5, 6) та  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасиченими складними ефірами (7, 8), утворюючи N, N'-дизаміщені похідні піперазину.

Виходячи з наших попередніх досліджень (1, 2) про взаємодію роданіну з вторинними циклічними амінами (морфолін, піперидин) в присутності оксосполук, ми поставили перед собою мету вивчити цю реакцію з піперазином з метою одержання N, N'-похідних піперазину з тіазоліновими замісниками.

Ми вперше встановили, що роданін вступає в реакцію конденсації з піперазином у спиртових розчинах при нагріванні (9). Реакція проходить з виділенням сірководню і приводить до утворення N, N'-біс-(тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину.

Взаємодія роданіну з піперазином у присутності оксосполук проводилася в спиртовому середовищі при нагріванні за схемою:



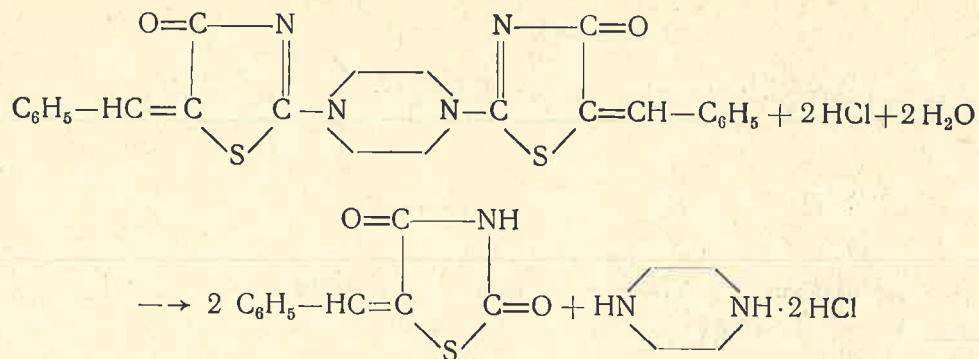
В результаті цих перетворень ми одержали шість 5-заміщених похідних N, N'-біс-(тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину (див. табл.). Це — дрібнокристалічні порошки, забарвлені в ясно-жовтий і оранжевий колір, нерозчинні у воді і більшості органічних розчинників, розчинні при нагріванні в льодяній ацетатній кислоті. Вони характеризуються двома-трьома максимумами вбирання в УФ області світла ( $\lambda \text{ нм}$  до 252, 280—306, 342—435).

Другу смугу слід вважати локальним збудженням фенільного ядра, зважаючи, що такому збудженню відповідає для бензальдегіду максимум при 280  $\text{нм}$ , а для диметиланілуна максимум при 296  $\text{нм}$ . Третя смуга виникає внаслідок переносу електронів в ланцюгу супряження, що вміщує ариліденовий залишок Ar—CH=C—C=O. Незаміщене бензиліденпохідне має в цій смузі максимум при 342  $\text{нм}$ , причому всі електронодонорні замінники зміщують цей максимум батохромно, а найсильніші з них (*n*-діалкіламінні) навіть на 90  $\text{нм}$ .

##### 5-Похідні N, N'-біс-(тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину

Ar	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Знайдено в %	Емпірична формула	Вирахувано в %	Максимуми вбирання	
						$\text{нм}$	$\text{tg } \epsilon$
Бензиліден . . . . .	57,9	~280 розкл.	N 12,17 S 14,39	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	N 12,17 S 13,93	238 305 зуб 342	4,14 4,39 4,60
Саліциліден . . . . .	23,0	~300 розкл.	N 11,36 S 12,85	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	N 11,37 S 12,78	304 369	3,90 4,00
Ваніліден . . . . .	33,8	~260 розкл.	N 10,15 S 11,62	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	N 10,14 S 11,62	252 375	3,87 4,13
<i>n</i> -Метоксибензиліден . .	41,0	310 розкл.	N 10,47 S 12,39	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	N 10,76 S 12,32	248 306 361	3,94 4,01 4,29
<i>n</i> -Диметиламінобензиліден . . . . .	15,8	335 розкл.	N 15,41 S 11,54	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	N 15,38 S 11,73	280,5 431	3,93 4,33
<i>n</i> -Діетиламінобензиліден . . . . .	26,5	250 розкл.	N 13,97 S 10,84	C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	N 13,95 S 10,64	281 435	4,41 4,93

Для ідентифікації був проведений кислотний гідроліз N, N'-біс-(5-бензилідентіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину, і ми одержали при цьому 5-бензилідентіазолідиндіон-2,4 за схемою



### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез 5-похідних N, N'-біс-(тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину. Розчин 0,03 моля роданіну, 0,015 моля піперазину гексагідрату і 0,03 моля альдегіду кип'ятять в 30 мл етанолу в колбі зі зворотним холодильником майже до повного виділення сірководню (2,5—4 години). Охолоджують, утворений осад відфільтровують і відмивають від забруднень кип'ятінням з водою або етанолом.

Гідроліз N, N'-біс-(5-бензилідентіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину. 1,15 г (0,0025 моля) N, N'-біс-(5-бензиліден-тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину кип'ятять в 10 мл суміші концентрованої хлоридної і льодяної ацетатної кислот (1 : 1) на протязі 20 годин. Після охолодження осад відфільтровують і промивають спочатку льодяною ацетатною кислотою, а потім водою. Одержано 0,8 г (77,6%) 5-бензилідентіазолідиндіон-2,4, т. топл. 257—240° (9).

УФ спектри вбирання визначені за допомогою спектрофотометра СФ-4 при застосуванні 1—3 мг% розчинів в етанолі.

### ВИСНОВКИ

1. При взаємодії роданіну з піперазином у присутності ароматичних альдегідів утворюються 5-похідні N, N'-біс-(тіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину, не описані в хімічній літературі.

2. Кислотний гідроліз N, N'-біс-(5-бензилідентіазолін-2-он-4-іл-2)-піперазину приводить до утворення 5-бензилідентіазолідиндіону-2,4.

### ЛІТЕРАТУРА

- Бесядецкая Е. И., В сб. Синтез и анализ лекарственных веществ, Львов, 1966.—2. Бесядецька О. І., Фармацевтичний журнал, 1967, № 1, 9—3. Турович Н. М., Бесядецкая Е. И., Авт. свид. СССР, № 206582, Бюлл., 1968, № 1.
4. Bain J. P., Pollard C. B., J. Amer. Chem. Soc., 1937, 59, 1719.—5. Fogsee W. T., Pollard C. B., Ibid., 1935, 57, 1988.—6. Idem, Ibid., 2363.—7. Ladenburg A., Ber., 1891, 24, 2400.—8. Pollard C. B., Vaughn J. C., J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 6685.—9. Schmidt A., Wichman P., Ber., 1891, 24, 3237.

Надійшла 15.III 1971 р.

### SYNTHESIS OF 5-DERIVATIVES OF N, N'-BIS-(THIAZOLIN-2-ON-4-YL-2)-PIPERAZINE

E. I. BESIADETSKA  
Lviv Medical Institute

### SUMMARY

Heating of rhodanine with piperazine in the presence of aromatic aldehydes in alcohol medium results in formation of 5-derivatives N,N'-bis (thiazolin-2-on-4-yl-2)piperazine.

Acid hydrolysis of N,N'-bis (5-benzylidenthiazolin-2-on-4-yl-2) piperazine leads to formation of 5-benzylidenthiazolidindione-2,4.



# ДОСЛІДЖЕННЯ В ОБЛАСТІ РОЗРОБКИ НОВИХ ОБ'ЄМНО-ВІЗУАЛЬНИХ СПОСОБІВ ҚІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ПОХІДНИХ ТРОПАНУ

П. П. СУПРУН

Конотопська контрольно-аналітична лабораторія аптекоуправління  
Сумського обласного відділу охорони здоров'я

## ПОВІДОМЛЕННЯ II

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРОПАЦИНУ, ЩО ГРУНТУЄТЬСЯ НА РЕАКЦІї КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ З ЙОДУ ХЛОРИДОМ

Наявність в молекулах фармацевтичних препаратів тропанового ряду (атропіну сульфат, гоматропіну, скополаміну гідроброміди, кокаїну гідрохлорид, тропацин) третинного азоту з вільною парою електронів зумовлює можливість утворення комплексних сполук при взаємодії їх з йоду хлоридом.

В літературі опублікована значна кількість робіт з питання вивчення реакції комплексоутворення йоду хлориду (1—5, 8—17, 19—23). Проте застосуванню цієї реакції у фармацевтичному аналізі присвячено лише кілька досліджень (1—5, 10). У зв'язку з цим ми поставили собі за мету з'ясувати відношення йоду хлориду до зазначених препаратів, щоб на основі комплексоутворення розробити метод йодхлорометричного визначення їх.

Фармацевтичні препарати, що були піддані дослідженню, відповідали вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання (6), а 0,1 н. солянокислий розчин йоду хлориду було приготовлено за фармакопейним прописом (6).

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Попередні досліди показали, що 0,1 н. солянокислий розчин йоду хлориду утворює з водними розчинами фармацевтичних препаратів тропанового ряду слабку опалесценцію (атропіну сульфат) або стійкі (тропацин, кокаїну гідрохлорид) чи нестійкі осади (гоматропіну і скополаміну гідроброміди) з надлишком реактиву. Утворені осади також розкладалися при додаванні розчину калію йодиду з виділенням молекулярного йоду, що свідчить про утворення при зазначених реакціях комплексних сполук.

Виходячи з даних попередніх дослідів, ми поставили собі за мету вивчити взаємодію йоду хлориду тільки з тропацином та кокаїну гідрохлоридом. При цьому з метою одержання кількісних результатів було вивчено вплив на процес комплексоутворення таких факторів, як розведення, надлишок реактиву, концентрація кислоти, час взаємодії, температура тощо.

Методика дослідження полягала в тому, що до розчину препарату додавали відповідний об'єм 0,1 н. солянокислого розчину йоду хлориду. Після перемішування і доведення відповідним розчинником до 100 мл розчин залишали від 10 хв. до 20 год. Потім, після фільтрування, в аліквотній частині фільтрату визначали надлишок йоду хлориду та вираховували кількість останнього, що зв'язувалася з досліджуваними препаратами. До рідини після визначення надлишку йоду хлориду додавали 2—3 краплі розчину метилового оранжевого і титрували соляною кислотою 0,1 н. розчином гідроокису натрію до оранжево-жовтого забарвлення. За тих же умов проводили титрування соляної кислоти в контрольному досліді (у відсутності досліджуваного препарату).

При визначенні йоду хлориду в реакційних рідинах без відокремлення осадів відтитровувалася вся взята його кількість, причому осади повністю переходили в розчин.

На основі спостережень та пошукув оптимальних умов визначення було встановлено, що кількісні результати при досліджуванні тропацину можна одержати в  $\approx 3$ — $3,5$  н. розчині натрію хлориду, в  $\approx 0,4$ — $0,5$  н. розчині оцтової кислоти або в оцтово-ацетатному буферному розчині (7) \*. При цьому надлишок реактиву повинен бути дво-триаразовим (з розрахунку  $g\text{-екв} = \frac{M}{2}$ ), час взаємодії не менше 10 хв. При стоянні реакційної рідини до 20 год. одержані також задовільні результати. При концентрації оцтової кислоти менше 0,3 н. результати визначення дещо підвищенні, а при концентрації більше 1 н.—занижені, до того ж в останньому випадку вона має розчиняючий вплив на виділений осад комплексної сполуки.

При дослідженні кокаїну гідрохлориду кількісні результати не були одержані як в розчині натрію хлориду, так і в присутності оцтової кислоти. Кислотність же реакційних рідин, як і при визначення тропацину, залишалася в порівнянні з контрольним дослідом без змін. Це можна пояснити тим, що соляна кислота, яку містять досліджувані препарати, входить також до складу утворюваних комплексних сполук.

Для характеристики осадів та з'ясування хімізму взаємодії йоду хлориду з тропацином і з кокаїну гідрохлоридом були виділені в умовах кількісного визначення тропацину продукти реакцій, визначені їх властивості та процентний склад йоду хлориду і соляної кислоти.

Слід відмітити, що продукт взаємодії солянокислого розчину йоду хлориду з тропацином у процесі визначення здебільшого прилипав до стінок мірної колби. У зв'язку з цим після фільтрування реакційної рідини мірну колбу промивали водою, залишок розчиняли в суміші ефіру з хлороформом (1+1), розчин пропускали через шар висушеного натрію сульфату. Після випаровування органічного розчинника при температурі 30—35° залишок підсушували над сірчаною кислотою.

Продукт взаємодії солянокислого розчину йоду хлориду з кокаїну гідрохлоридом на відміну від попереднього способу збиралі на фільтрі. Після промивання холодною водою ( $\approx 10^\circ$ ) підсушували при кімнатній температурі між аркушами фільтрувального паперу, а потім також над сірчаною кислотою.

За фізичними властивостями одержані продукти являли собою порошки бурувато-жовтуватого кольору, розчинні в хлороформі, етанолі, важко — в ефірі, практично нерозчинні у воді. Температура топлення комплексу йоду хлориду з тропацином  $75$ — $79^\circ$  \*\* та комплексу йоду хлориду з кокаїну гідрохлоридом —  $148$ — $153^\circ$  \*\*.

Кількісне визначення йоду та водню хлоридів у зазначених комплексах проводили за методикою, описаною раніше (10), тобто після додавання відповідної кількості 10% розчину калію йодиду до хлороформового розчину точної наважки комплексу; виділений йод титували 0,1 н. розчином натрію тіосульфату, а водню хлорид — за допомогою 0,1 н. розчину гідроокису натрію при фенолфталейні.

0,0900; 0,1568 г комплексу тропацину; 3,30; 5,85 мл 0,1 н.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . 1,70; 2,90 мл 0,1 н.  $\text{NaOH}$ .

Знайдено (в %):  $\text{ICl}$  29,79; 30,28.  $\text{HCl}$  6,86; 6,71.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ .  $\text{HCl}$ .  $\text{ICl}$ .

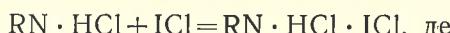
Вираховано (в %):  $\text{ICl}$  30,38.  $\text{HCl}$  6,82. 0,1020; 0,1408 г комплексу кокаїну гідрохлориду; 4,10; 5,55 мл 0,1 н.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . 2,10; 2,80 мл 0,1 н.  $\text{NaOH}$ .

\* Суміш з 10 мл 5 н. розчину оцтової кислоти і 5 мл 1 н. розчину натрію гідроокису, pH 3,2 (установлено нами дослідним шляхом). В досліджувану систему, що знаходилася в мірній колбі місткістю 100 мл, додавали 10 мл зазначеного буферного розчину.

\*\* Відносно значні інтервали температур топлення продуктів можна пояснити невисоким ступенем їх очистки.

Знайдено (в %): ICl 32,63; 31,99. HCl 7,50; 7,25. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. HCl. ICl.  
Виражувано (в %): ICl 32,24. HCl 7,26.

Аналізуючи дані, одержані при вивченні складу осадів, ми прийшли до висновку, що при взаємодії зазначених фармацевтических препаратів з йоду хлоридом в описаних умовах має місце утворення комплексних сполук моноеквімолекулярного типу. При цьому реакції йдуть за рівнянням



RN — азотовмісні органічні основи.

В результаті проведених досліджень нами розроблено два варіанти йодхлорометричного кількісного визначення тропацину.

Перший варіант. Близько 0,2 г препарату (точна наважка) розчиняють в 10—15 мл води в мірній колбі місткістю 100 мл, додають 10 мл 30% (5 н.) розчину оцтової кислоти, 20—25 мл 0,1 н. солянокислого розчину йоду хлориду і доводять водою до мітки. Після перемішування суміш залишають не менше ніж на 10 хвилин, потім фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а до наступних 50 мл додають 5 мл 10% розчину калію йодиду. Виділений йод титрують 0,1 н. розчином натрію тіосульфату (індикатор крохмаль).

1 мл витраченого 0,1 н. солянокислого розчину йоду хлориду відповідає 0,0186 г тропацину (з розрахунку  $\frac{M}{2}$ ).

**Результати кількісного визначення тропацину  
(вміст в зразку за ДФ IX 99,82%).**

Наважка в г	Зв'язалось м.з. 0,1 н. розчину йоду хлориду	Знайдено препарату		Статистична обробка результатів
		в г	в %	

*B ~ 0,5 н. розчині оцтової кислоти*

0,1220	6,60	0,1227	100,62	$\bar{X} = 100,17\%$
0,1100	5,90	0,1097	99,76	$\sigma = \pm 0,358$
0,1370	7,40	0,1376	100,46	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,16$
0,2010	10,80	0,2008	99,94	$I_{0,95} = \pm 0,42$
0,2360	12,70	0,2362	100,09	$A = \pm 0,42\%$

*B ~ 3—3,5 н. розчині натрію хлориду*

0,1024	5,50	0,1023	99,90	$\bar{X} = 100,05\%$
0,1130	6,10	0,1134	100,40	$\sigma = \pm 0,304$
0,1492	8,00	0,1488	99,73	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,13$
0,1770	9,55	0,1776	100,35	$I_{0,95} = \pm 0,36$
0,2272	12,20	0,2269	99,87	$A = \pm 0,36\%$

Другий варіант. Техніка визначення відрізняється від первого варіанту тим, що після розчинення наважки препарату у воді та додавання титрованого солянокислого розчину йоду хлориду суміш доводять до 100 мл насиченим розчином натрію хлориду.

Результати визначень наведені в таблиці.

Розроблений метод кількісного визначення тропацину за допомогою йоду хлориду як агента секвестрації (18) препарату має істотні переваги перед фармакопейним методом в специфічності, простоті та доступності. Крім того, запропонований метод, ґрунтуючись на визначенні за фізіологічно активною частиною молекули препарату, характеризується селективністю.

## ВИСНОВКИ

1. Виділено комплексні сполуки кокаїну гідрохлориду і тропацину з йоду хлоридом типу основа препарату.  $\text{HCl} \cdot \text{ICl}$  і встановлено деякі фізичні властивості їх.

2. Розроблено два варіанти кількісного йодхлорометричного визначення тропацину, що ґрунтуються на реакції комплексоутворення в середовищах  $\approx 0,5$  н. розчині оцтової кислоти або  $\approx 3,5$  н. розчині натрію хлориду.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вайсман Г. А., Аптечное дело, 1953, № 6, 25.—2. Генгринович А. И., Уч. зап. Кнег. ин-та усовершенствования промизоров, 1950, 1, 104.—3. Генгринович А. И., Диссертация на соискание ученої степени доктора фарм. наук, 1962.—4. Генгринович А. И., Тр. Таишент. фарм. ин-та, 1957, 1, 334.—5. Генгринович А. И., Симхаев Н. Г., Мед. промышленность СССР, 1958, № 12, 27.—6. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961.—7. Лурье Ю. Ю., Справочник по аналитической химии, М., «Химия», 1967, 230.—8. Фиалков Я. А., Музыка И. Д., Изв. сек. физ. хим. анализа, ИОНХ, АН СССР, 1949, 19, 314.—9. Фиалков Я. А., Музыка И. Д., ЖОХ, 1948, 18, 802; 1949, 19, 1416; 1950, 20, 385.—10. Шах Ц. И., Каган Ф. Ю., Фармацевтический журнал, 1960, № 6, 18; 1959, № 5, 16; 1963, № 1, 13.—11. Шека И. А., Диссертация на соискание ученої степени доктора хим. наук, ИОНХ АН УССР, 1952.—12. Шека И. А., Шека З. А., ДАН СССР, 1950, 73, 379.—13. Шека И. А., Карлышева К. Ф., Укр. хим. ж., 1954, 20, 247.—14. Шека И. А., ЖФХ, 1956, 30, 109.
15. Andrieth L. F., Birr E. I., J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 668.—16. Delaby R., Charoppat R., Congr. Intern. Chem. pure apl., 1934, 9, IV, 301.—17. Keefer R., Andrews L. I., J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4670.—18. Liteanu Gandin, Grisan Ioan Al., Studia Univ. Bales-Bolyai. Ser. Chem., 1966, 11, N 12, 7.—19. Ogimachi N., Andrews L., Keefer R. M., J. Am. Chem. Soc., 1965, 77, 4202.—20. Popov A. I., Bisi Carla Castellani, Craft Marilyn, Ibid, 1958, 80, 6513.—21. Rheinbold H., Boy R., J. Pr. Chem., 1931, 129, 273.—22. Sell W. I., Dootson F. W., J. Chem. Soc., 1899, 75, 979.—23. Williams D. M., Ibid, 1931, 2783.

Надійшла 3.III 1969 р.

## A STUDY OF NEW VOLUMETRIC-VISUAL METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS-TROPANE DERIVATIVES

P. P. SUPRUN

Konotop Control-Analytical Laboratory  
of Sumy Regional Pharmacy Administration

### Communication II

#### Quantitative Determination of Tropacin Based on the Complex Formation Reaction with Iodine Chloride

### SUMMARY

The author singled out complex compounds of tropacin and cocaine hydrochloride of the  $\text{HCl} \cdot \text{ICl}$  preparation base type.

Two variants have been worked out of quantitative iodonechlorometric determination of tropacin based on the reaction of complex formation in media 0.5N acetic solution or 3—3.5N sodium chloride solution.

## ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКОМУ ШАРІ СІЛІКАГЕЛЮ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІДЕНТИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «АНАЛЕПТИЧНА СУМІШ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»

I. В. АВДЮКЕВИЧ, В. Ю. ЧИЧИРО

Центральний аптечний науково-дослідний інститут Міністерства  
охорони здоров'я СРСР

Серед фармацевтичних препаратів значне місце займають складні лікарські суміші, до складу яких входять отруйні і сильнодіючі речовини.

На кафедрі фармакології 1 Московського медичного інституту під керівництвом проф. А. Н. Кудріна створено новий препарат комбінованої дії «Аналептична суміш для ін'єкцій» складу:

Кофеїну-бензоату натрію 10 г  
Коразолу 10 г  
Стрихніну нітрату 0,5 г  
Пікротоксину 0,5 г  
Води для ін'єкцій до 1 л

В основі фармакологічної дії препарату лежить усунення або значне послаблення різних видів гальмування нервових центрів за принципом функціонального антагонізму (2).

Ідентичність препарату за існуючою технічною документацією визначається з допомогою кольорових реакцій. Однак не всі вони є досить специфічними (3).

Об'єктивна оцінка якості препарату може бути здійснена тільки при застосуванні високочутливих методів аналізу, до яких можна віднести всі види хроматографії. Хроматографія в тонкому шарі сорбенту широко застосовується для якісної характеристики речовин, з успіхом використовується для розділення багатокомпонентних лікарських сумішей (4). Цей метод нами був використаний для розробки методики якісного аналізу препарату «Аналептична суміш для ін'єкцій».

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Робота проводилася на модельних сумішах препарату «Аналептична суміш для ін'єкцій» і на зразках заводського виготовлення. Попередньо компоненти модельних сумішей перевірялися на їх відповідність Державній фармакопеї СРСР X видання\* (1), зразки заводського виготовлення — за МРТУ.

Хроматографічне розділення досліджуваного препарату проводилося з використанням силікагелю марки КСК (пластиинки розміром  $20 \times 20 \text{ см}^2$  з товщиною шару 0,5 мм) і систем розчинників, які широко використовуються в практиці контрольно-аналітичних лабораторій (див. табл. 1).

Установлено, що найбільш придатними із загальних реактивів на органічні речовини (6) для проявлення хроматограм е 0,1 н. розчин йоду, який забарвлює плями стрихніну, коразолу і пікротоксину в бурій колір. Визначена чутливість даного реактиву: для стрихніну 5 мкг, коразолу — 10 мкг, пікротоксину — 30 мкг. При наступній обробці хроматограм сумішю, що складається з 96° етанолу і 25% розчину соляної кислоти (1 : 1), пляма кофеїну забарвлюється в червоно-фіолетовий колір (5).

\* Пікротоксин перевірявся по статті Міжнародної фармакопеї II вид., 1969 р., стор. 486.

**Величини  $R_f^*$  стрихніну нітрату, кофеїну, коразолу і пікротоксину, що входять до складу препарату «Аналептична суміш для ін'екцій» в різних системах розчинників**

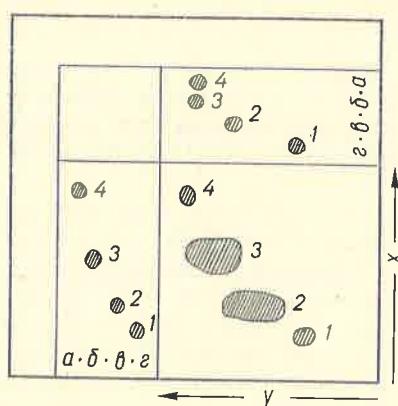
№ пп	Система розчинників	Rf			
		стрихніну нітрату	кофеїн	коразол	пікротоксин
1.	Хлороформ — етилацетат — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 1)	0	0,30	0,67	0,36 і 0,75
2.	Хлороформ — етилацетат — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 5)	0	0,30	0,65	0,35 і 0,75
3.	Хлороформ — метанол — оцтова кислота (85 : 13 : 2)	0,05	0,50	0,70	0,98
4.	Хлороформ — ацетон — метанол (6 : 2 : 2)	0,10	0,83	0,95	0,97
5.	Хлороформ — ефір — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 0,32)	0,15	0,23	0,70	0,37 і 0,55
6.	н-Бутанол — вода (9 : 1)	0,15	0,30	0,55	0,85
7.	Ефір — метанол — 25% розчин аміаку (12 : 1 : 0,5)	0,20	0,15	0,78	0,03
8.	Хлороформ — ацетон — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 1)	0,25	0,65	0,90	0,92
9.	Абсолютний етанол — бензол — діетиламін (2 : 6 : 1)	0,64	0,60	0,66	0,65

\* Значення Rf дані як середнє арифметичне десяти визначень.

Для підбору оптимальних умов хроматографування було вивчено розділення суміші компонентів у дев'яти різних системах розчинників (див. табл. 1). Чітке розділення речовин було досягнуто в системі розчинників н-бутанол — вода (9 : 1) і хлороформ — ацетон — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 1).

**Методика визначення.** 2 мл «Аналептичної суміші для ін'екцій» упарюють у фарфоровій чашці на водяному огрівнику досуха. Сухий залишок старанно розчиняють в 2 мл теплого хлороформу і фільтрують через невеликий паперовий фільтр, змочений хлороформом. До осаду на паперовому фільтрі додають кілька крапель розчину хлориду окисного заліза. Осад забарвлюється у рожево-жовтий колір (бензоат).

1 мл хлороформового фільтрату наносять мікропіпеткою на пластинку з тонким шаром сорбенту в точці А (рис. 1). В точки *a*, *b*, *c*, *d* наносять 0,1% хлороформові розчини («свідки») пікротоксину, коразолу, кофеїну і 0,1% розчин стрихніну нітрату в 70° спирті по 0,1 мл (100 мкг). Хроматографування проводять висхідним способом в системі розчинників н-бутанол — вода (9 : 1) в пересиченій камері. Після просунення фронту розчинника на 10 см від лінії старту (в напрямку X) пластинку виймають з камери і висушують під тягою до видалення парів розчинника. Потім пластинку перевертують на 90° і хроматографують в камері з системою розчинників хлороформ — ацетон —



Розміщення плям на пластинці після двовимірного хроматографування:  
1 — стрихніну нітрату, 2 — кофеїну, 3 — коразолу, 4 — пікротоксину.

25% розчин аміаку (12 : 24 : 1) до просунення фронту розчинника на 10 см від лінії старту (в напрямку У). Пластинку виймають і після видалення розчинника хроматограму оприскують 0,1 н. розчином йоду. При цьому на пластинці виявляються бурі плями стрихніну, коразолу і пікротоксину. Після висушування хроматограму обробляють сумішшю 96° етиловий спирт — 25% розчин соляної кислоти (1 : 1). З'являються червоно-фіолетові плями кофеїну.

При двовимірному хроматографуванні хлороформового фільтрату «Аналептичної суміші для ін'екцій» плями на хроматограмі розміщуються по діагоналі у послідовності стрихнін (1), кофеїн (2), коразол (3), пікротоксин (4) (див. рис.).

Розроблена методика апробована на заводських зразках препарату «Аналептична суміш для ін'екцій», сер. 030871, 100871, 120871, 280871 і одержані позитивні результати.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено хроматографічну поведінку компонентів препарату «Аналептична суміш для ін'екцій» в дев'яти системах розчинників в тонкому шарі силікагелю КСК. Встановлені величини R<sub>f</sub> для стрихніну, коразолу, кофеїну і пікротоксину. Знайдений загальний реактив для обробки хроматограм, визначена його чутливість для даних сполук.

2. Розроблено методику визначення ідентичності препарату з застосуванням хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Розділення стрихніну нітрату, кофеїну, коразолу і пікротоксину досягнуто з допомогою двовимірної хроматографії в системах розчинників н-бутанол — вода (9 : 1) і хлороформ — ацетон — 25% розчин аміаку (12 : 24 : 1). Розроблена методика аналізу чутлива і менш трудомістка у порівнянні з методом визначення ідентичності препарату за МРТУ, дозволяє значно скоротити витрати ін'екційного розчину і реактивів; може бути рекомендована для включення в нормативно-технічну документацію.

## ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР, X изд., 1968, статьи 199, 204, 652.—2. Кудрин А. Н. Тезисы докладов научной сессии «Новые методы диагностики, лечения и профилактики важных заболеваний и итоги внедрения их в практику», М., 1961, 14.—3. МРТУ-42 № 2844-61.—4. Чичиро В. Е., Труды ЦАНИИ, XII, 1971, 107.—5. Шкарова А. И., Автореферат на соискание ученой степени кандидата фарм. наук, Львов, 1970.—6. Шталь Э., Хроматография в тонких слоях, М., 1965, 476.

Надійшла 25.III 1972 р.

## USE OF CHROMATOGRAPHY IN A THIN LAYER OF SILICAGEL FOR IDENTIFICATION OF THE PREPARATION "ANALEPTIC MIXTURE FOR INJECTIONS"

I. V. AVDIUKEVICH and V. E. CHICHIRO  
Central Pharmacy Research Institute

## SUMMARY

The chromatographic behaviour has been studied of the components of the preparation "analeptic mixture for injections" in ten systems of solvents in a thin layer of silicagel.

The values for strychnine, corazol, caffeine and picrotoxin have been determined. A common reagent has been found for the treatment of the chromatograms; its sensitivity for these compounds was determined.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЬ-ХРОМАТОГРАФІЇ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ СФЕРОФІЗИНА В ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ

Г. В. КРАМАРЕНКО, В. І. ПОПОВА

Львівський медичний інститут

Сферафізин, виділений з сферафізи солончакової в 1944 р. (5), знайшов застосування в медицині як засіб, стимулюючий мускулатуру матки. Як і інші алкалоїди, сферафізин має токсичні властивості і тому не виключена можливість отруєння ним. Незважаючи на токсичні властивості сферафізину, в токсикологічному відношенні він ще не вивчений.

У зв'язку з цим ми поставили за мету вивчити способи виділення цього алкалоїду з біологічного матеріалу (печінка, нирки, мозок). Виділення сферафізину з трупних органів проводили методами, які базуються на ізолюванні алкалоїдів підкисленим спиртом (6), водою, підкисленою оксалатною кислотою (1), і водою, підкисленою сірчаною кислотою (3).

Для контролю кількостей сферафізину, який виділяли з біологічного матеріалу різними методами, ми зробили спробу застосувати метод, що базується на вимірюванні світловбирання підкислених розчинів вказаного препарату в УФ області спектра ( $\lambda$  230 нм,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 467 \pm 4$ ). Однак дослідження показали, що він непридатний для розв'язання поставленого завдання. Це пов'язано з тим, що при зазначеній довжині хвилі світлову енергію вбирають як сферафізин, так і бензойна кислота, яка входить до складу сферафізину бензоату, а також білкові речовини та інші домішки, що переходять з біологічного матеріалу в алкалоїдні витяжки.

Беручи це до уваги, ми застосували для кількісного визначення сферафізину, виділеного з біологічного матеріалу, спектрофотометричний метод, який базується на реакції вказаного препарату з бромтимоловим синім. Як реагент використовувався розчин бромтимолового синього, який виготовлявся таким способом: 0,312 г бромтимолового синього розчиняли в 4 мл етилового спирту, додавали 3 мл 0,2 н. розчину ідкого натру і воду до 100 мл.

За розробленою нами методикою спектрофотометричного визначення сферафізину, яку ми застосували для визначення цього препарату, виділеного з біологічного матеріалу, в ділільну лійку вносять 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,6), 1 мл досліджуваного водного розчину сферафізину бензоату (від 0,0125 до 0,20 мг в пробі), 0,4 мл розчину бромтимолового синього і 10 мл хлороформу. Суміш збовтують на протязі 3 хв. Забарвлений в жовтий колір хлороформовий шар відділяють в іншу ділільну лійку, куди додають 10 мл 0,01 н. розчину ідкого натру. Вміст лійки збовтують 2 хв. і водний шар, забарвлений в синій колір, переносять в мірну колбу на 25 мл. Об'єм рідини в колбі доводять 0,01 н. розчином ідкого натру до мітки. Оптичну густину одержаного розчину вимірюють за допомогою спектрофотометра СФ-4А ( $\lambda$  620 нм). Розчином порівняння є 0,01 н. розчин ідкого натру.

Розрахунок сферафізину в пробах проводять за калібрувальним графіком. Для побудови останнього був приготовлений стандартний розчин сферафізину бензоату (в 1 мл 0,2 мг препарату). В ділільні лійки вносять по 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,6), додають по 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 мл стандартного розчину сферафізину бензоату, 0,4 мл розчину бромтимолового синього, по 10 мл хлороформу, а далі поступають, як вказано вище.

При визначенні сферафізину в біологічному матеріалі сухі залишки

сферафізину, виділеного відповідним методом, змивають в ділильну лійку 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,6). Для виготовлення цього розчину 1,361 г дигідрофосфату натрію розчиняють у воді, додають 42,74 мл 0,2 н. розчину ідкого натру і воду до 200 мл. В ділильну лійку додають 0,4 мл розчину бромтимолового синього і 10 мл хлороформу, а потім поступають, як вказано вище.

Наши досліди показали, що при застосуванні методів Стас — Отто, А. А. Васильєвої і В. П. Крамаренка з біологічного матеріалу виділяється від 1 до 4% сферафізину.

У зв'язку з тим, що перелічені вище методи виявилися малоекективними для виділення сферафізину з біологічного матеріалу, для очистки витяжок з біоматеріалу, замість екстракції, ми застосували метод гель-хроматографії. Як гель-носій був використаний сефадекс G-25. Підготовку колонки і сефадексу проводили за методикою, описаною нами в попередньому повідомленні (4).

Ізолювання сферафізину з біологічного матеріалу проводили за методом В. П. Крамаренка (3). Для цього до 100 г подрібненого трупного матеріалу (печінка, нирки, мозок) додавали по 50 мг сферафізину бензоату, розчиненого у воді. Одержані суміші залишали на добу при періодичному помішуванні. Після цього проводили ізолювання сферафізину водою, підкисленою сірчаною кислотою до рН 2,0—2,5. Одержані витяжки очищали від твердих частинок шляхом центрифугування. До рідини, яка була в центрифужних пробірках над осадом, додавали воду до 100 мл. По 10 мл одержаних рідин вносили в колонки, заповнені гелем сефадексу G-25. Елюювання цього алкалоїду проводили 0,02 н. розчином сірчаної кислоти. Елюат збирали у вигляді окремих фракцій по 10 мл. В одержаних фракціях наявність білків і продуктів їх розпаду контролювали реакціями забарвлення (біуретова реакція, реакція з нінгідрином і феноловим реактивом) (2), а наявність в елюаті сферафізину перевіряли спектрофотометричним методом ( $\lambda$  620 нм).

Проведені досліди показали, що білки і продукти їх розкладу вимиваються з гелю сефадексу G-25 значно раніше, ніж сферафізин. Домішки, виділені з печінки і мозку, в основному знаходяться в 8—11 фракціях, а з нирок — з 10 до 12 фракцій. Сферафізин елюється з гелю сефадексу з 16 до 33 фракцій.

У зв'язку з тим, що білки і продукти їх розкладу і сферафізин вимиваються з гелю сефадексу не одночасно, ми провели дві серії контрольних дослідів. В одній серії дослідів брали витяжки з біоматеріалу (печінка, нирки, мозок), що не вміщували сферафізину, а в другій серії дослідів брали розчин сферафізину бензоату. Ці рідини пропускали через гель сефадексу, а потім елюювали 0,02 н. розчином сірчаної кислоти. Проведені нами досліди показали, що білки і продукти їх розкладу знаходяться у тих же фракціях, що і при дослідженні біоматеріалу, який містить сферафізин.

Вивчивши умови елюювання (з гелю сефадексу) сферафізину бензоату і речовин, що містяться в безалкалойдних витяжках, ми проводили кількісне визначення вказаного препарату, виділеного з біоматеріалу і очищеного за допомогою гель-хроматографії.

В дослідженнях ми збирали елюати з 16-ої до 35 фракції (усього 200 мл). З об'єднаних елюатів брали по 50—70 мл рідини і доводили її до нейтральної реакції (на лакмус) додаванням 0,2 н. розчину ідкого натру. 10 мл нейтралізованого елюату вносили в ділильну лійку, в яку додавали 10 мл фосфатного буферного розчину, 0,4 мл розчину бромтимолового синього, 10 мл хлороформу і далі поступали, як вказано вище. Оптичну густину забарвленого в синій колір розчину вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-4А при довжині хвилі 620 нм.

Результати досліджень наведені в таблиці.

**Кількісне визначення сферофізину,  
виділеного з органів трупа після очищення  
вітяжок методом гель-хроматографії**

Біоматеріал, взятий для дослідження	Взято біо- матеріалу в г	Додано сферофізи- ну бензоату в мг	Знайдено сфе- рофізину в 16—35-й фрак- ціях елюату	
			мг	%
Печінка	100	50	14,10	28,2
	100	50	13,30	26,6
	100	50	13,95	27,9
Нирки	100	50	16,60	33,2
	100	50	18,30	36,6
	100	50	17,20	34,4
Мозок	100	50	14,15	28,3
	100	50	14,15	28,3
	100	50	14,60	29,2

### ВИСНОВКИ

1. Перевірка можливості застосування методів Стас — Отто, А. А. Васильєвої та В. П. Крамаренка для виділення сферофізину показала, що за допомогою цих методів з біологічного матеріалу можна виділити від 1 до 4 % вказаного алкалоїду.

2. Показано, що для очистки алкалоїдних вітяжок з біоматеріалу від домішок можна застосовувати гель сефадекс G-25. При застосуванні гелю зазначеного сефадексу виділяється з печінки 26—28% сферофізину, з нирок — 33—36% і з мозку — 28—29% препарату.

3. Для кількісного визначення сферофізину, виділеного з біоматеріалу, можна застосовувати спектрофотометричний метод, який базується на реакції алкалоїду з бромтимоловим синім і на вимірюванні вирання світла при довжині хвилі 620 нм.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєва А. А., Труды государственного научно-исследовательского института судебной медицины, М., Медгиз, 1949, 229.—2. Збарский В., Збарский И. В., Солнцев А. И., Практикум по биологической химии, М., Медгиз, 1962.—3. Крамаренко В. П., Фармацевтический журнал, 1962, № 2, 23.—4. Крамаренко В. П., Попова В. И., Крамаренко Г. В., Фармацевтический журнал, 1971, № 4, 42.—5. Рубинштейн М. М., Меньшиков Г. П., Журнал общей химии, 1944, 14, 161, 172.—6. Швайкова М. Д., Судебная химия, М., «Медицина», 1965, 144.

Надійшла 18.XII 1971 р.

### USE OF GEL-CHROMATOGRAPHY IN INVESTIGATION OF SPHEROPHYSIN IN TOXICOLOGICAL ANALYSIS

G. V. KRAMARENKO and V. I. POPOVA

Lvov Medical Institute

### SUMMARY

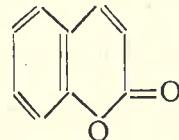
Gel-chromatography was employed for purification of extracts from biological material containing spherophysin. Sephadex G-25 was used as a gel-carrier. It was found that proteins and products of their disintegration are eluted from a column with sephadex G-25 gel significantly earlier than spherophysin. Mixtures isolated from the liver and brain are mainly in 8—11 fractions, from the kidneys — in 10—12 fractions. Spherophysin is eluted from the column (fraction 16—33).

# ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ УФ СПЕКТРІВ ВБИРАННЯ ДЕЯКИХ 4-ОКСИКУМАРИНІВ В РІЗНИХ РОЗЧИННИКАХ

Ф. Е. КАГАН, Т. О. КОГЕТ

Київський інститут удосконалення лікарів

Кумарини за своєю будовою є ненасиченими ароматичними лактонами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  двічі насычений шестичленний лактон), що мають скелет 5,6-бензо- $\alpha$ -пірону



Вивчення УФ спектрів кумаринів, фурокумаринів, метокси- та оксикумаринів проведено Г. В. Пігулевським та Г. В. Кузнецовою, а також деякими іншими дослідниками (2, 6, 8, 11—14, 16).

За даними Кошелевої та Ніконова УФ спектри оксикумаринів являють собою одну широку смугу з  $\lambda_{\text{макс.}} = 320 \text{ нм}$  ( $\lg \epsilon = 3,8 - 3,9$ ), зумовлену кон'югацією карбонілу лактону з ароматичним кільцем, та більш вузьку смугу в ділянці  $250 - 255 \text{ нм}$  ( $\lg \epsilon = 3,2 - 3,1$ ), яка може бути в деяких препаратів відсутньою.

М. Е. Перельсон та Ю. Н. Шейнкер (8) висловили припущення, що смуги вбирання кумаринів зумовлені  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами; не виключена можливість наявності в спектрах більш слабких смуг  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходів.

УФ спектри широко використовуються при вивченні природних кумаринів і фурокумаринів як для попереднього віднесення речовини до того або іншого класу, так і для визначення наявності і положення в молекулі тих чи інших функціональних груп (8, 15, 17).

Опубліковано ряд досліджень з ІЧ та ЯМР спектроскопії кумаринів та фурокумаринів (4, 9, 10).

Як лікарські препарати, що мають здатність затримувати коагуляцію крові, вживаються похідні 4-оксикумарину, які мають замісники в положенні 3 (див. табл. 1).

Беручи до уваги, що кумарини мають характерні хромоформні системи (15), ми провели порівняльне вивчення УФ спектрів кумарину, 4-оксикумарину та його похідних, які вживаються в медичній практиці як антикоагулянти, а саме зоокумарину та його натрієвої солі, фепромарону, нафарину, дикумарину і неодикумарину в різних розчинниках — етанолі, хлороформі, кислих та лужних розчинах.

Хлороформ і етанол нами були обрані через те, що в практиці відомі випадки, коли спектри речовин, зняті в полярному і неполярному розчинниках, відрізняються один від одного. Одною з можливих причин цього аномального явища деякі дослідники (1, 3, 7) вважають утворення водневого зв'язку у відповідних гетероатомних групах. При утворенні водневого зв'язку смуга вбирання, яка зв'язана з  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходом, зазнає батохромного, а смуга вбирання, зумовлена  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходом, гіпсохромного зміщення (сольватаційне зміщення).

Роботу проводили на спектрофотометрі СФ-4А в прямокутних кюветах з товщиною шару рідини 1 см. Результати визначень наведені в табл. 2 і на рис. 1, 2.

Проведені досліди показали, що розчини кумарину в етанолі (рис. 1) мають дві інтенсивні смуги вбирання в середньохвильовій і довгохвильовій частинах УФ спектра з максимумами при  $274 - 275 \text{ нм}$  ( $\lg \epsilon = 4,0389$ ) і  $311 - 315 \text{ нм}$  ( $\lg \epsilon = 3,7442$ ).

Введення OH-групи в молекулу кумарину (4-оксикумарин, рис. 1)

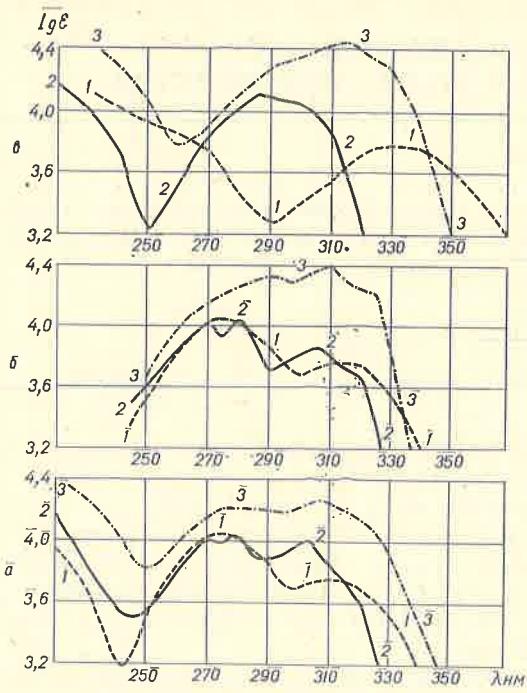


Рис. 1. УФ спектри вбирання:  
1 — кумарину, 2 — 4-оксикумарину, 3 — дикумарину в етанолі (рис. а), хлороформі (рис. б), 0,1 н. розчині йодного натру (рис. в).

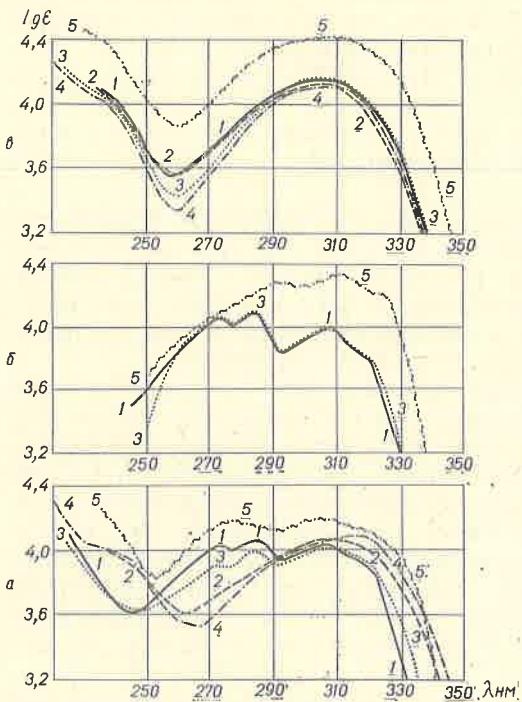


Рис. 2. УФ спектри вбирання:  
1 — зоокумарину, 2 — натрієвої солі зоокумарину, 3 — фепромарону, 4 — нафарину та 5 — неодикумарину в етанолі (рис. а), хлороформі (рис. б), 0,1 н. розчині йодного натру (рис. в).

приводить до появи другого максимуму в середньохвильовій частині спектра при 280 нм і до гіпсохромного зміщення обох максимумів кумарину — середньохвильового на 5 нм, довгохвильового — на 8—11 нм. При цьому спостерігається також деяке зменшення інтенсивності вбирання в середньохвильовій частині спектра і збільшення інтенсивності вбирання в довгохвильовій області.

Введення жирно-ароматичних радикалів в третє положення 4-оксикумарину (зоокумарин, фепромарон) істотно не змінює характеру спектра — спектри вбирання розчинів зоокумарину і фепромарону в етанолі, так само, як і спектр 4-оксикумарину, мають три максимуми з тією лише різницею, що кожний максимум зміщений гіпсохромно на 3—4 нм (рис. 2).

Введення в третє положення 4-оксикумарину ще одного гетероциклічного радикала 4-оксикумарину через метиленовий мостик (дикумарин, рис. 1) або через етиловий ефір ацетатної кислоти (неодикумарин, рис. 2) спричиняє до згладжування спектра вбирання і до зникнення одного максимуму в середньохвильовій області при 281—283 нм. Одночасно перший максимум в середньохвильовій області зміщується батохромно на 3—4 нм і знаходиться при 276—278 нм.

Розчин кумарину в хлороформі, так само як і спиртові розчини, має два максимуми вбирання — один в середньохвильовій, другий в довгохвильовій частинах спектра, які в порівнянні зі спиртовими розчинами дуже незначно (на 1—3 нм) зміщені батохромно.

Для розчинів 4-оксикумарину, зоокумарину і фепромарону в хлороформі, як і для їх спиртових розчинів, характерна поява третього максимуму при 281—283 нм.

Хлороформові розчини дикумарину і неодикумарину, аналогічно їх розчинам в етанолі, мають тільки два максимуми, але в порівнянні з їх спиртовими розчинами обидва максимуми зміщені батохромно — середньохвильовий на 10—12 нм (у дикумарині) і 15 нм (у неодикумарині), довгохвильовий на 3—5 нм і 5—7 нм відповідно.

Отже, порівняння абсорбційних спектрів в полярному і неполярному розчинниках показало, що в етанолі смуги вбирання кумарину, 4-оксикумарину та його похідних підлягають гіпсохромному зміщенню в порівнянні зі спектрами розчинів цих речовин у хлороформі.

Спектри вбирання водних розчинів 4-оксикумарину та його 3-похідного фепромарону значно відрізняються від спектрів цих речовин в етанолі і в хлороформі. Так, спектр вбирання водного розчину 4-оксикумарину має лише один ясновиражений максимум при 285—287 нм і плече при 294—298 нм, а спектр водного розчину фепромарону характеризується одним максимумом у довгохвильовій частині спектра при 307—309 нм\*.

Таблиця 1  
Хімічна будова деяких похідних кумарину

Назва препарату	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1. Кумарин . . .	— H	— H
2. 4-Оксикумарин	— H	— OH
3. Зоокумарин . . .		— OH
4. Натрієва сіль зоокумарину . . .		— ONa
5. Фепромарон . . .		— OH
6. Нафарин . . .		— ONa
7. Дикумарин . . .		— OH
8. Неодикумарин . . .		— OH

\* Спектри водних розчинів інших препаратів ми не знімали через погану розчинність останніх у воді.

Таблиця 2

## Спектральні характеристики кумарину, 4-оксикумарину та його 3-похідних

№ пп	Назва препарату	Розчинник	Абсорбційний максимум (нм)	$\lg \epsilon$ в максимумі вбирання	Абсорбційний мінімум (нм)	$\lg \epsilon$ в мінімумі
1.	Кумарин	етанол	274—275 311—315	4,0389 3,7442	242—243 297—299	3,1978 3,6829
		хлороформ	275—277 312—317	4,0509 3,7610	299—300	3,6803
		1 н. розчин ідкого патру	330—332	3,7761	292	3,2947
		0,1 н. розчин ідкого натру	332—334	3,7761	290—292	3,2682
2.	4-Оксикумарин	вода	285—287 294—298 *	4,0150 3,9592	250	3,3301
		етанол	269—270 280	3,9255 4,0217	247 274	3,4928 3,9085
		хлороформ	303—304 269—270 281	3,9483 4,0026 4,0362	289—290 275 288—290	3,8723 3,9263 3,7037
		1 н. розчин ідкого натру	305—307 286—287 294—298 *	3,8579 4,1233 4,0740	250—251	3,2587
		0,1 н. розчин ідкого натру	286 294—298 *	4,1158 4,0704	249—251	3,2138
3.	Зоокумарин	етанол	272—273 283	4,0228 4,0773	245 276	3,6129 4,0058
		хлороформ	306—307 272 283 308	4,0399 4,0676 4,1047 4,0009	291 277 291—292	3,9302 4,0101 3,8450
		1 н. розчин ідкого натру	308	4,1353	260	3,4933
		0,1 н. розчин ідкого натру	308	4,1408	260	3,5497
4.	Натрієва сіль зоокумарину	етанол	309—310	4,0626	262	3,6054
		1 н. розчин ідкого натру	307	4,1083	260	3,4874
		0,1 н. розчин ідкого натру	305—307	4,1133	260	3,5603
5.	Фепромарон	етанол	272—273 283 306—307	3,9045 3,9883 4,0294	248 276 290	3,6222 3,8975 3,8957
		хлороформ	271 282—283 307—308	4,0718 4,1049 3,9912	275 292	4,0411 3,8407
		0,1 н. розчин ідкого натру	306—309	4,1509	260	3,4221
6.	Нафарин	етанол	307—309 308—314	4,1438 4,0860	260 265—267	3,4114 3,5239

Продовження табл. 2.

№ пп	Назва препарату	Розчинник	Абсорбційний максимум (нм)	$\lg \epsilon$ в максимумі вибирання	Абсорбційний мінімум (нм)	$\lg \epsilon$ в мінімумі
7.	Дикумарин	1 н. розчин ідкого натру	307—309	4,1236	259	3,3759
		0,1 н. розчин ідкого натру	307—310	4,1191	258—259	3,3433
		вода	307—309	4,1100	259	3,4179
		етанол	277—280 303—307	4,2097 4,2493	250—252 294—295	3,8277 4,1799
		хлороформ	290 310	4,3254 4,3840	296	4,2833
8.	Неодикумарин	0,1 н. розчин ідкого натру	312—314	4,4395	260	3,7820
		етанол	276—277 303—305	4,1962 4,2138	255 292	3,8487 4,1435
		хлороформ	291—292 310—311	4,2865 4,3447	299—300	4,2687
		0,1 н. розчин ідкого натру	310—312	4,4236	259—260	3,8611

\* Плече.

Спектри водних розчинів натрієвих солей зоокумарину та фепромарону (нафарин) також мають один максимум вибирання при 307—309 нм.

Лужні розчини 4-оксикумарину та всіх розглянутих вище його похідних в 0,1 н. та 1 н. розчинах ідкого натру також мають спектри вибирання з одним максимумом; у 4-оксикумарину цей максимум знаходитьться при 286—287 нм, у всіх інших препаратів — в довгохвильовій частині спектра при 305—309 нм.

Слід відмітити, що характер спектрів кислих розчинів 4-оксикумарину та його похідних аналогічний до спектрів цих препаратів в етанолі; так, підкислення водних або лужних розчинів 4-оксикумарину та його 3-похідних приводить до появи в спектрі 4-оксикумарину двох максимумів, а в спектрах його 3-похідних зоокумарину і фепромарону — трьох максимумів, які знаходяться при тих же довжинах хвиль, що і максимуми спиртових розчинів.

Беручи до уваги, що найбільш зручним є розчинення препаратів цієї групи в розчинах ідкого натру, а також і те, що інтенсивність вибирання лужних розчинів 4-оксикумаринів зростає в порівнянні з іншими розчинниками, ми використали для кількісного визначення фепромарону і зоокумарину 0,01—1 н. розчини ідкого натру (5).

## В И С Н О В К И

Знято УФ спектри вибирання кумарину, 4-оксикумарину, фепромарону, нафарину, зоокумарину та його натрієвої солі, дикумарину та неодикумарину в різних розчинниках та визначені величини логарифмів молярних показників вибирання у максимумах та мінімумах вибирання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Большаков Г. Ф., Ватаго В. С., Агрест Ф. Б., Ультрафиолетовые спектры гетероорганических соединений, Л., «Химия», 1969, 63.—2. Букреева Т. В., Журнал прикладной химии, 1966, 39, № 7, 1653.—3. Дайер Д. Р., Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений, М., «Химия», 1970, 15.—4. Ковалев И. П., Прокопенко А. П., Титов Е. В., Украинский химический журнал, 1963, 29, № 7, 740.—5. Когет Т. О., Цисар С. С., Фармацевтический журнал, 1972, № 2, 80.—6. Кошелева Л. И., Никонов Г. К., Фармация, 1969, 19, № 4, 78.—7. Нурмухаметов Р. Н., Поглощение и люминесценция ароматических соединений, М., «Химия», 1971.—8. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Н., ТЭХ, 1967, 3, вып. 5, 697.—9. Перельсон М. Е., ЖХХ, 1963, 33, № 3, 952.—10. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Н., Сырова Г. П., Турчин К. Ф., ХПС, 1970, № 1, 6.—11. Перельсон М. Е., Аптечное дело, 1964, № 3, 70.—12. Пигуловский Г. В., Кузнецова Г. А., ЖХХ, 1954, 24, № 12, 2174.—13. Böhme H., Severin T., Archiv der Pharmazie, 1957, № 6, 285.—14. Chatterjee D. K., Chatterjee M., Sen K., J. Org. Chem., 1964, 29, № 8, 2467.—15. Ganguli B. K., Bagchi P., J. Org. Chem., 1956, 21, № 12, 1415.—16. Sen K., Bagchi P., J. Org. Chem., 1959, 24, № 3, 316.—17. Jacobson C. R., Brower K. R., Amstutz E. D., J. Org. Chem., 1953, 18, № 9, 1117.

Надійшла 19.IV 1971 р.

## A COMPARATIVE STUDY OF UV-ABSORPTION SPECTRA OF SOME 4-OXYCOUMARINS IN DIFFERENT SOLVENTS

F. E. KAGAN and T. A. KOGET

Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

### S U M M A R Y

The ultraviolet absorption spectra have been determined of coumarin, 4-oxycoumarin, phepromaron, napharin, zoocoumarin and neodicoumarin in ethanol, chloroform and solutions of caustic soda.

It is shown that introduction of fatty aromatic radicals into position 4-oxycoumarin does not essentially change the character of the spectrum.

УДК 615.273.52.071:535.243

## УФ СПЕКТРИ ВБИРАННЯ ФЕПРОМАРОНУ І ЗАСТОСУВАННЯ ІХ ДЛЯ ҚІЛЬҚІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ

С. Г. СОЛОМОНОВА, М. М. ТУРКЕВИЧ, Н. В. КУРІННА  
Запорізький медичний інститут, Львівський медичний інститут

Фепромарон-3(α-феніл-β-пропіонілетил)-4-оксикумарин — новий лікарський засіб антикоагулянтної дії. Синтез препарату здійснено в Московському хіміко-технологічному інституті в 1969 році під керівництвом Т. В. Смирнової.

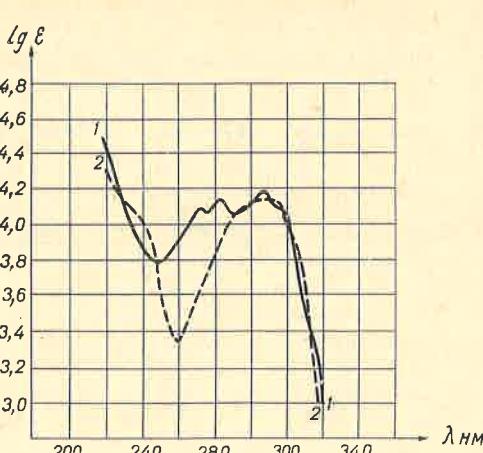
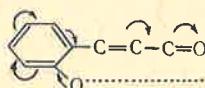
Методи аналізу фепромарону розроблені недостатньо. В даній роботі ми поставили собі за мету вивчити спектри вбирання фепромарону в УФ області і розробити методику спектрофотометричного қількісного визначення препарату і таблеток.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для дослідження було використано фепромарон, що за вмістом діючої речовини відповідав вимогам МРТУ 42 3873-70. Додатково препарат був багаторазово перекристалізований і висушений до постійної ваги. Нами були вивчені спектри вбирання фепромарону в етанолі і 0,1 н. розчині гідроокису натрію (рис.). З рисунка видно, що спектральна крива фепромарону характеризується максимумами при 272, 282 і 306 нм.

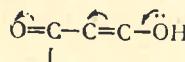
Порівняння спектрів вбирання модельних речовин — кумарину, 4-оксикумарину (2—6) в етанолі із спектром фепромарону показало, що спектр вбирання досліджуваного препарату подібний спектру 4-оксикумарину. Присутність а-феніл-β-пропіонілетильного залишку в структурі фепромарону приводить лише до незначного батохромного зміщення усіх максимумів на 2—4 нм.

Поява довгохвильової смуги вбирання з максимумом при 306 нм (кумаринова смуга) є результат переносу електронів в хромофорі.



Спектри вбирання фепромарону:  
1 — в етанолі, 2 — в 0,1 н. розчині гідроокису натрію.

Середньохвильова смуга з максимумом при 282 нм зумовлена локальними збудженнями  $\pi \rightarrow \pi^*$  фенільного циклу. Смуга вбирання з максимумом 272 нм є результат переносу електронів в хромофорі



Підтвердженням цьому припущення є зникнення даної смуги в 0,1 н. розчині гідроокису натрію і зміщення вбирання у бік довгих хвиль (див. рис.).

Як аналітичний ми обрали стабільний максимум довгохвильової (кумаринової) смуги вбирання. Нами вивчалася залежність інтенсивності вбирання від концентрації при довжинах хвиль, відповідних максимумам вбирань. Розраховані коефіцієнти вбирання та визначені межі концентрацій, в яких розчини фепромарону підпорядковуються основному закону світловбирання.

Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, як розчинники можуть бути використані етанол і 0,1 н. розчин гідроокису натрію.

В результаті проведених досліджень пропонуються нижче наведені методики кількісного визначення.

Методика кількісного визначення препарату. Точну наважку фепромарону (блізько 0,015 г) розчиняють в етанолі

Таблиця 1

Спектрофотометрична характеристика фепромарону

Розчинник	Довжина хвилі в нм	Межі концентрацій, при яких інтенсивність вбирання підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера, в мг/100 мл	$E_{1\text{ см}}^{1\%}$	Метрологічні дані			
				$\sigma \pm$	$\bar{x}$	$I_{0,95}$	A
Етанол . .	306	0,4—2,4	355,00	0,63	0,20	0,46	0,13
0,1 н. розчин гідроокису натрію . .	307	0,6—2,2	445,42	1,19	0,39	0,91	0,26

Таблиця 2  
Результати кількісного визначення фепромарону \* в препараті і таблетках

Об'єкт аналізу	Розчинник	Довжина хвилі в нм	Метрологічні дані				
			$\bar{x}$	$\sigma \pm$	$\frac{\sigma}{\bar{x}}$	$t_{0,95}$	A
Препарат	етанол 0,1 н. розчин гідроокису натрію	306 307	99,96 99,94	0,19 0,4	0,1 0,16	0,37 0,42	0,37 0,42
Таблетки	етанол	306	99,58	1,27	0,52	1,34	1,35

\* Наведені результати є середніми з шести визначень.

або 0,1 н. розчині гідроокису натрію в мірній колбі на 100 мл при нагріванні на киплячому водяному огорівнику, охолоджують розчин і доводять до мітки відповідним розчинником. 2 мл одержаного етанольного розчину (або 5 мл лужного розчину) вміщують у мірну колбу на 25 мл або 100 мл, доводять до мітки відповідно етанолом або 0,1 н. розчином гідроокису натрію і спектрофотометрють при 306 нм (етанол) і 307 нм (0,1 н. розчин гідроокису натрію).

Методика кількісного визначення фепромарону в таблетках. Для кількісного визначення фепромарону в таблетках була виготовлена штучна суміш згідно з МРТУ 42 № 3911-70 такого складу:

Фепромарону 0,01 г

Допоміжних речовин до одержання таблетки вагою 0,1 г

Точну наважку таблеткової суміші (блізько 0,015 г) обробляють етанолом (30—35 мл) при нагріванні на киплячому водяному огорівнику протягом 3—5 хв. в мірній колбі на 100 мл. Після охолодження розчин доводять етанолом до мітки і ретельно збовтують, відстоюють, необхідну кількість розчину переносять обережно піпеткою у кювету і спектрофотометрють при 306 нм. Допоміжні речовини (талк, крохмаль, лактоза) не розчиняються в етанолі і при відстоюванні розчину осаджуються, а розчинна в етанолі стеаринова кислота, за даними Р. М. Піняжка (1), а також нашими власними дослідженнями, характеризується лише незначним вибранням світла в області 220—250 нм і тому не впливає на величину оптичної густини досліджуваного препарату.

Результати кількісного визначення фепромарону наведені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, методика кількісного визначення фепромарону за допомогою УФ спектрофотометрії, основана на вимірюванні екстинкції при 306 нм (етанол) і 307 нм (0,1 н. розчин гідроокису натрію), дає достатньо точні результати.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Піняжко Р. М., Автореферат дисертации на соискание ученого звания доктора фармацевтических наук, Львов, 1967.
2. Gandy B. K., Bagchi P., J. Org. Chem., 1956, 21, 12, 1415.—3. Goodwin R. H., Pollock B. M., Arch. Biochem. and Biophys., 1954, 49, 1, 1.—4. Cingolani E., Ann. di chimica, 1957, 47, 5, 557.—5. Mead J. A. R., Smith I. N., Williams R. T., Biochem Journal, 1958, 68, 1, 67.—6. Shah R. S., Bafna S. I., Indian J. Chem., 1963, 1, 9, 400.

Надійшла 31. III 1971 р.

UV-ABSORPTION SPECTRA OF PHEPROMARON AND THEIR USE  
FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE PREPARATION

S. G. SOLOMONOVA, M. M. TURKEVICH and N. V. KURINNA  
Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

The UV-absorption spectra of phepromaron in ethanol and 0.1 N solution of sodium hydroxide have been assessed. The nature of the absorption bands is analysed. A technique has been elaborated of spectrophotometric quantitative determination of phepromaron in preparation and tablets.

УДК 615.242.071:615.45

КІЛЬКІСНЕ ПОЛУМ'ЯНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ  
НАТРІЮ ГІДРОКАРБОНАТУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Г. Д. ШАМОТИЄНКО

Кам'янець-Подільська контролюно-аналітична лабораторія

Відомо, що визначення натрію гідрокарбонату, який знаходиться в лікарських формах разом з кодеїном, амідопірином, гексаметилентетраміном та іншими речовинами основного характеру, пов'язане з чималими труднощами, оскільки пряме ацидиметричне визначення виключається і в цих випадках доводиться застосовувати досить копіткі методи розділення інгредієнтів, що значно ускладнює аналіз.

Полум'яна фотометрія, яка за останні роки знаходить все ширше та ширше використання в різноманітних галузях промисловості (2, 3), дає можливість визначити натрію гідрокарбонат в сумішах прямо, без попереднього відокремлення компонентів, що входять до складу суміші, при незначній витраті часу, та лікарської форми, що аналізується.

Аніон гідрокарбонат не впливає на емісію натрію в газовому полум'ї (1), і це дає можливість проводити визначення за калібрувальним графіком натрію хлориду. Для побудови калібрувального графіка був використаний натрію хлорид, що відповідав вимогам ДФ IX. З нього готували 9 стандартних розчинів, які містили в собі 4,5—8,5 mg% натрію хлориду. В межах цих концентрацій крива графіка підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера (рис. 1).

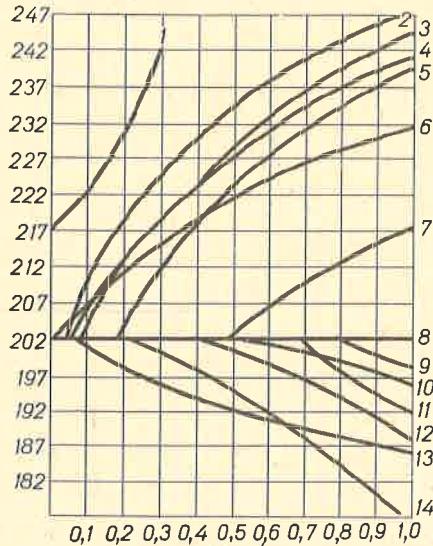
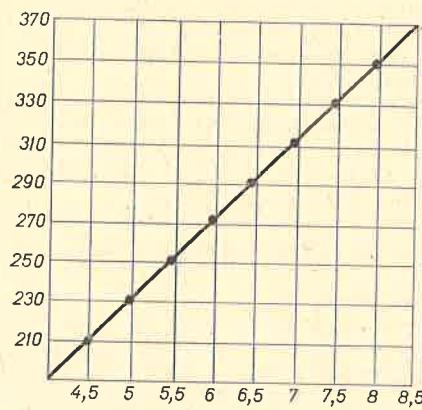


Рис. 1. Калібрувальний графік на-  
трію хлориду.

Рис. 2. Вплив домішок на емісію на-  
трію в натрію гідрокарбонаті.



**Результати визначення натрію гідрокарбонату полум'яно-фотометричним методом  
в лікарських сумішах**

Склад пропису $K=1,4373$ (коєфіцієнт поправки)	Взято початково- го розчину у м.л.	Показання гальвано- метра	Знайдено	
			у %	в %
Кодеїну 0,01				
Натрію гідрокарбонату 0,4934	2	303	0,4907	99,45
Кодеїну 0,01				
Терпінгідрату 0,3				
Натрію гідрокарбонату 0,3096	3	288	0,3080	99,48
Етилморфіну гідрохлориду 0,01				
Натрію гідрокарбонату 0,2896	2,5	233	0,2916	100,68
Магнію карбонату 0,25				
Натрію гідрокарбонату 0,2522	3	242	0,2541	100,75
Магнію окису 0,3				
Димедролу 0,03				
Натрію гідрокарбонату 0,4004	2	252	0,3998	99,84
Магнію окису 0,5				
Папаверину гідрохлориду 0,03				
Натрію гідрокарбонату 0,3022	3	280	0,2988	98,88
Фенілсаліцилату 0,3				
Екстракту беладонни 0,005				
Натрію гідрокарбонату 0,2914	3	276	0,2945	101,06
Ефедрину гідрохлориду 0,05				
Кодеїну 0,01				
Натрію гідрокарбонату 0,4220	2	263	0,4188	99,24
Магнію перекису 0,25				
Ментолу 0,05				
Натрію гідрокарбонату 0,3818	2,5	293	0,3796	99,42
Магнію окису 0,3				
Фенілсаліцилату 0,3				
Натрію гідрокарбонату 0,3897	2	245	0,3863	99,11
Вісмуту нітрату основного 0,25				
Магнію карбонату 0,25				
Екстракту беладонни 0,005				
Натрію гідрокарбонату 0,2572	3,5	278	0,2546	98,97
Бензонафтолу 0,3				
Папаверину гідрохлориду 0,01				
Натрію гідрокарбонату 0,2794				
Амонію броміду 4,0—200,0				
Амонію хлориду 3,0				
Фонобарбіталу 0,05				
Натрію гідрокарбонату 4,2874	0,5	325	4,2364	98,81
Стрептоміцину 0,5				
Теофіліну 0,1				
Натрію гідрокарбонату 0,4816	2	295	0,4750	98,62
Анестезину 0,1				
Вісмуту нітрату основного 0,2				
Натрію гідрокарбонату 0,3022	3	283	0,3031	100,29
Папаверину гідрохлориду 0,4				
Дібазолу 0,02				
Натрію гідрокарбонату 4,1012				
Води дистильованої до 200,0				
Платифіліну гідротартрату 0,003				
Димедролу 0,02				
Натрію гідрокарбонату 0,4842	2	299	0,4846	100,09
Папаверину гідрохлориду 0,02				
Платифіліну гідротартрату 0,002				
Натрію гідрокарбонату 0,3294	2,5	259	0,3302	100,23
Спазмолітину 0,1				
Натрію гідрокарбонату 0,4052	2	255	0,4050	99,94
Анестезину 0,2				
Ментолу 0,01				
Натрію гідрокарбонату 0,3388	2	217	0,3367	99,38

Попередньо необхідно було визначити вплив на емісію натрію в натрію гідрокарбонаті тих інгредієнтів, які прописуються разом з ним, зокрема, амонію хлориду та броміду, калію броміду та йодиду, магнію окису, перекису і карбонату, вісмуту нітрату основного, цукру, крохмалю, бутадіону, теофіліну, фенобарбіталу, кодеїну, кодеїну фосфату, етилморфіну, папаверину, сальсоліну, платифіліну, екстракту беладонни, спазмолітину, ефедрину, димедролу, кислоти ацетилсаліцилової, фенілсаліцилату, бензонафтотолу, анестезину та ін.

Для вивчення впливу зазначених речовин на емісію натрію готовували ряд розчинів з однаковою концентрацією натрію хлориду, до яких в пропорціонально зростаючих концентраціях додавали домішки, вплив яких вивчається. Потім на полум'яному фотометрі «Цейс» спалювали розчини з домішками і без них. В результаті вивчення було встановлено, що калію бромід підвищує емісію натрію в усіх концентраціях, екстракт беладонни — з концентрації 0,025%, платифілін та калію йодид — з концентрації 0,03%, амідолірин не впливає до концентрації 0,05%, папаверин — до концентрації 0,1%, димедрол і амонію бромід — до концентрації — 0,2%, решта — до концентрації 0,5% і вище (рис. 2). Це дало нам можливість розробити методику визначення натрію гідрокарбонату в присутності наведених вище препаратів. З метою визначення точності методу при приготуванні досліджуваних лікарських форм, натрію гідрокарбонат відважували на аналітичних терезах, а інші компоненти — на звичайних.

Оскільки результати визначення чистого препарату натрію гідрокарбонату піддавалися статистичній обробці (1), то статистична обробка результатів визначення натрію гідрокарбонату в сумішах не проводилась. Результати аналізу наведені в таблиці.

З даних, наведених в таблиці, видно, що запропонований метод є досить точним і швидким для аналізу натрію гідрокарбонату в лікарських формах без попереднього відокремлення компонентів, що входять до складу пропису.

**Методика визначення.** Точну наважку лікарської форми, яка містить близько 7 мг натрію гідрокарбонату, вносять у вимірювальну колбу на 100 мл, доводять до мітки водою, перемішують і фотометрують за тих же умов, що й стандартні розчини. Показники гальванометра відкладають на калібрувальному графіку натрію хлориду. Одержані результати перемножують на поправочний коефіцієнт 1,4873 і знаходять кількість препарату в узятій наважці.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив амонію хлориду та броміду, калію броміду та йодиду, магнію окису, перекису та карбонату, вісмуту нітрату основного, цукру, крохмалю, бутадіону, теофіліну, фенобарбіталу, кодеїну, кодеїну фосфату, етилморфіну, папаверину гідрохлориду, сальсоліну, платифіліну, екстракту беладонни, спазмолітину, ефедрину, димедролу, кислоти ацетилсаліцилової, фенілсаліцилату, бензонафтотолу, анестезину та інших речовин на емісію натрію в натрію гідрокарбонаті.

2. Розроблена методика кількісного визначення натрію гідрокарбонату в лікарських формах при стандарті натрію хлориду без попереднього відокремлення вищеперелічених речовин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бубон Н. Т., Ященко В. К., Аптечное дело, 1965, № 4, 37.— 2. Иванов Д. Н., Пламенная фотометрия. Агрономические исследования, М., 1960, 44.— 3. Полуэктов Н. С., Экспрессные методы анализа при помощи фотометрии пламени в цветной металлургии, М., 1958, 54.

Надійшла 21.XI 1969 р.

# QUANTITATIVE DETERMINATION OF SODIUM HYDROCARBONATE IN DRUG FORMS

G. D. SHAMOTIYENKO

Kamenetsk-Podolsk Control-Analytical Laboratory

## SUMMARY

The effect has been studied of ammonium chloride and bromide, magnesium oxide, peroxide and carbonate, bismuth nitrate, sugar, starch, butadiol, theophyllin, phenobarbital, codeine, codeine phosphate, ethylmorphine, papaverine, salsoline, platiophyllin, belladonna extract, spasmolytin, ephedrin, dimedrol, acetylsalicylic acid, phenylsalicylate, benzonaphthol, anaesthesia and oth. on sodium emission in gaseous flame.

A technique has been elaborated of quantitative determination of sodium hydrocarbonate in drug mixtures by means of flame photometry without preliminary subdivision of the concomitant ingredients.

УДК 615.277.3.071

## УМОВИ ЕКСТРАКЦІЇ КОЛХАМІНУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

B. I. СВІТЛИЧНА

Бюро судово-медичної експертизи Одеського обласного відділу охорони здоров'я

Останнім часом для лікування злюйкісних пухлин широко вживають препарат колхамін. Він застосовується у вигляді 0,5% мазі для лікування рака шкіри (3), а також для лікування рака стравоходу (особливо з локалізацією в нижній третині) та рака шлунка, не підлягаючого операційному лікуванню (1). Препарат рекомендований та-кож при лейкозах і хронічній міелоїдній лейкемії (5).

Колхамін в хімічному відношенні являє собою N-метилдезацетил-колхіцин. Добувається з пізньоцвітів блискучого, розкішного і жовтого. За кордоном його одержують з пізньоцвіту осіннього. Значна кількість колхаміну міститься у період плодоношення у марендері великий (2).

Колхамін являє собою білий або жовтий порошок, без запаху, гіркого смаку, мало розчинний у воді (близько 2% при 20°), легко розчинний в етиловому та метиловому спиртах, хлороформі і розведених кислотах. Температура топлення 181—182°.

У зв'язку з великою токсичністю та кумулятивними властивостями колхамін може давати отруйнання. У судовохімічному відношенні він майже не вивчався. Ще немає даних про вибір органічного розчинника, який порівняно краще екстрагує цей алкалоїд, не вивчені методи виділення цього препарату з об'єктів біологічного походження, не опрацьовані методи кількісного визначення вказаного препарату і т. д. У зв'язку з цим ми поставили завдання вивчити вплив pH середовища і природи органічних розчинників на ступінь екстракції колхаміну з водних розчинів.

З метою екстракції колхаміну з водних розчинів нами були використані свіжоперегнані хлороформ (т. кип. 61°), бензол (т. кип. 80°), дихлоретан (т. кип. 83,5°), ефір (т. кип. 36°) та ізоаміловий спирт (т. кип. 132°). Для створення відповідного pH середовища застосовувалась універсальна буферна суміш Бріттона — Робінсона, склад якої та спосіб виготовлення описаній Я. А. Фіалковим (4). Точність pH виготовлених буферних сумішей визначали за допомогою потенціометра ЛПУ-01.

Для кількісного визначення екстрагованого колхаміну ми використали фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції з гідразидом ізонікотинової кислоти (6). Згідно з цим методом до 5 мл

водного розчину колхаміну (від 0,1 до 1,5 мг) додавали 2 мл 10% розчину гідразиду ізонікотинової кислоти та 1 мл 10% розчину натрію карбонату. Суміш нагрівали на киплячому водяному огорівнику протягом 10 хв. Після охолодження виміряли оптичну густину забарвленого в жовтий колір розчину з допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-Н-56 (світлофільтр синій, кювета 1 мм). Розчином порівняння була суміш, яка складалася з 5 мл води, 2 мл 10% розчину гідразиду ізонікотинової кислоти і 1 мл 10% розчину натрію карбонату. Чутливість методу 0,05 мг колхаміну в 8 мл кінцевого об'єму.

#### Техніка екстрагування колхаміну.

У ділильні лійки вносили по 1 мл розчину колхаміну (в 1 мл містився 1 мг вказаного алкалоїду), 9 мл буферного розчину з відповідним pH середовища і по 10 мл одного з вищеперелічених органічних розчинників. Одержані суміші збовтували протягом 10 хв. Через 20 хв. після збовтування, коли досягалось розділення фаз, органічні розчинники відділяли у фарфорові чашки і випаровували до сухого стану. Сухі залишки розчиняли в 5 мл води. Одержані розчини переносили в колби на 25 мл, до кожного розчину додавали 2 мл 10% розчину гідразиду ізонікотинової кислоти і по 1 мл 10% розчину натрію карбонату і далі робили, як зазначено вище. Кількість екстрагованого колхаміну визначали за калібрувальною криовою.

Результати кількісного визначення колхаміну, який екстрагувався органічними розчинниками при різних pH, наведені у вигляді графіка на рисунку.

З характеру кривих видно, що колхамін починає екстрагуватися хлороформом, дихлоретаном, ізоаміловим спиртом, бензолом при pH 2. Максимум екстракції колхаміну досягається в межах pH 7,0—9,0 хлороформом (82—91%), дихлоретаном (77—82%), ізоаміловим спиртом (79—80%), бензолом (69—78%). Ефір в межах pH 7,0—9,0 екстрагує лише 6—8% колхаміну.

#### ВИСНОВКИ

- Для кількісного визначення колхаміну застосовано фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції алкалоїду з гідразидом ізонікотинової кислоти.

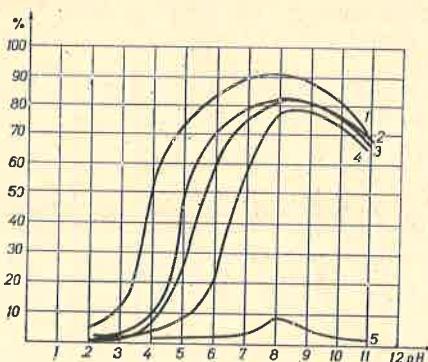
- Встановлено межі pH, при яких максимально екстрагується колхамін з водних розчинів хлороформом, дихлоретаном, ізоаміловим спиртом, бензолом та ефіром.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Лекарственные препараты, Минск, «Наука и техника», 1968, 135.— 2. Садыков А. С., Юсупов М. К., Чоммадов Б., Химико-фармацевтический журнал, 1971, № 6, 29.— 3. Химия и медицина, выпуск VII, Колхамин (омайн) и его применение при раке кожи, М., 1956.— 4. Фиалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, Медгиз, М., 1946, 144.

- Moeshlin S., Meuer H., Lichtman A., Schweiz. Med. Wschr., 1953, 83, 990.— 6. Peser Mautice, Ann. pharmac. franç., 1957, 15, № 11, 630.

Надійшла 22.III 1972 р.



Криві залежності ступеня екстракції колхаміну органічними розчинниками від pH середовища:

1 — хлороформом, 2 — дихлоретаном, 3 — ізоаміловим спиртом, 4 — бензолом, 5 — ефіром.

CONDITIONS FOR EXTRACTION OF COLCHAMIN FROM  
AQUEOUS SOLUTIONS

V. I. SVETLICHNAYA

Bureau of Medico-Legal Expertise, Odessa Regional Public Health Administration

SUMMARY

It was found that for quantitative determination of colchamin photoelectrocolorimetry proved adequate. The technique is based on the reaction of colchamin with hydrazide of isonicotinic acid.

Colchamin is maximally extracted from aqueous solutions by chloroform, dichlorethane, isoamyl acid, benzene and ether at pH 7.0—9.0.

УДК 615.22:615.451.13]:534.321.9

**ОДЕРЖАННЯ 0,06% РОЗЧИNU КОРГЛІКОНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЇ  
ПІД ДІЯННЯМ УЛЬТРАЗВУКУ**

Л. С. КАЗАРНОВСЬКИЙ, В. М. СОЛОНОЬКО  
Харківський фармацевтичний інститут

Завдання, що стоять перед радянською охороною здоров'я, вимагають дослідження нових, більш сучасних методів виробництва медичних препаратів з метою значного збільшення випуску високоякісної продукції на фармацевтичних підприємствах.

Важливе місце в сучасному асортименті медичних препаратів займають так звані новогаленові препарати, які одержують з рослинної лікарської сировини. Ці препарати, на відміну від галенових, максимально очищені від баластних побічно діючих речовин.

Для одержання новогаленових препаратів користуються в основному гліказидомісною рослинною сировиною серцевої групи (горицвіт, конвалія, наперстянка та ін.). Екстрагування біологічно діючих речовин з рослинного матеріалу провадиться різними методами: мацерацією, перколяцією, реперколяцією, циркуляційним способом та ін. Як екстрагенти використовуються різні розчинники, в яких погано або зовсім не розчиняються баластні речовини.

З попередніх наших робіт відомо, що застосування ультразвуку при екстрагуванні біологічно діючих речовин з рослинної лікарської сировини значно скорочує час екстракції, забезпечує повноту видобування і в ряді випадків прискорює процес відстоювання. При цьому ультразвук не впливає на склад основних діючих речовин.

Об'єктом наших досліджень були листя конвалії, з яких у виробничих умовах одержують корглікон для ін'єкційних розчинів.

Згідно з виробничим регламентом процес екстрагування продовжується 24—30 годин в батареї з трьох перколяторів за принципом протитоку. В кожному перколяторі екстракція продовжується 8—10 годин. При цьому для досягнення більш менш повного виснаження рослинного матеріалу необхідно витратити велику кількість 80° спирту (14,2-разовий об'єм), який пізніше підлягає випарюванню під вакуумом.

У нашій роботі листя конвалії з біологічною активністю в 1 г 102 ЖОД досушували у сушильній шафі при температурі 50° до остаточної вологості 10%, а потім подрібнювали на ексцельсіорі та просіювали на ситі № 23.

Рослинний порошок змішували з очищеною крейдою (5,4%) й оксом кальцію (1,6%), дрібнорозтертими відповідно до заводського регламенту.

Одержану суміш вміщували в скляну посудину для озвучування і

заливали 7,4-разовою кількістю 80° спирту. Посудину опускали у ванну, наповнену трансформаторним маслом, і озвучували за допомогою генератора ультразвуку, призначеного для одержання ультразвукових частот в діапазоні 400—600 кгц. У результаті численних дослідів з вивчення режиму озвучування встановлено, що оптимальними умовами є: 480—500 кгц, інтенсивність порядку 12—14 вт/см<sup>2</sup> і експозиція 8 хв.

Після озвучування витяжку зливали, сировину віджимали і знову заливали 3,5-разовою кількістю 80° спирту, а потім вдруге проводили озвучування при експозиції в 4 хв. в тих же умовах. Друге озвучування забезпечило повноту видобування з рослинної сировини біологічно діючих речовин. Обидві витяжки зливали в одну посудину і після трьохгодинного відстоювання фільтрували.

Результати проведених дослідів по встановленню оптимальних умов озвучування наведені в таблиці.

В одержаний концентрований витяжці в результаті дворазового озвучування протягом 12 хв. проводили дальнє виділення корглікону у вільному стані за існуючим виробничим методом.

Одержаній препарат являє собою злегка жовтуватий аморфний порошок, без запаху, гіркуватого смаку, добре розчинний у спирті, гірше у воді, погано в ацетоні і нерозчинний в етиловому ефірі та хлороформі.

Вихід корглікону, одержаного під діянням ультразвуку, становить 0,16%, що на 7% вище у порівнянні з виробничим методом.

З порошку корглікону був виготовлений 0,06% ампульований розчин за прописом Державної фармакопеї СРСР X видання, який за надійністю і чистотою відповідає її вимогам.

Біологічну оцінку 0,06% розчину корглікону в ампулах проводили проф. В. І. Сила та доц. Л. В. Лисенко за методом ДФ Х на жабах вагою від 28 до 34 г. Для визначення одиниці його дії користувалися стандартним препаратом конвалії, 1 мг якого містить 13,33 ЖОД. Усього було поставлено 40 дослідів. При розрахунку ОД досліджуваного препарату була зроблена поправка на чутливість цієї партії жаб щодо стандартного препарату. Досліджуваний розчин корглікону вводили в дозах від 0,5 до 0,1 мл.

Результати проведених дослідів показали, що зупинка серця у більшості жаб на протязі години наставала при введенні 0,2 мл розчину корглікону. Отже, 1 мл 0,06% розчину корглікону містить 20 ЖОД.

#### Результати дослідів по встановленню оптимальних умов озвучення

Інтенсивність у вт/см <sup>2</sup>	Експозиція у хв.		Вихід корглікону в %
	перше оз- звучування	друге оз- звучування	
8—10	6	2, 4, 6	0,08—0,09
	8	2, 4, 6	0,10—0,12
	10	2, 4, 6	0,10—0,12
	12	2, 4, 6	0,12—0,13
	14	2, 4, 6	0,12—0,13
12—14	6	2, 4, 6	0,13, 0,14, 0,15
	8	2, 4, 6	0,15, 0,16, 0,16
	10	2, 4, 6	0,15, 0,16, 0,16
16—18	6	2, 4, 6	0,15—0,16
	8	2, 4, 6	0,15—0,16
	10	2, 4, 6	0,15—0,16

## ВИСНОВКИ

1. Розроблений метод виділення корглікону з листя конвалії під діянням ультразвуку дозволяє скоротити час екстрагування в 120—150 разів.

2. Встановлено, що для досягнення повноти виснаження біологічно діючих речовин з рослинної сировини за допомогою ультразвукових коливань вимагається 80° спирту на 23% менше, ніж за заводським регламентом.

3. Проведені дослідження одержаного 0,06% розчину корглікону показали, що за справжністю, забарвленням, сапонінами, дубильними речовинами, важкими металами і активністю препарат відповідає вимогам ДФ Х видання.

## ЛІТЕРАТУРА

Вайсман Г. А., Гуревич М. И., Сквицкая Е. С., Аптечное дело, 1961, № 5, II.—Вайсман Г. А., Гуревич М. И., Сквицкая Л. С., Городинская В. Я., Фармацевтический журнал, 1963, № 4, 61.—Государственная фармакопея СССР, X изд., М., Медгиз, 1968.—Зальберг Ф. З., Медицинская промышленность СССР, 1949, № 1, 6.—Казарновский Л. С., Шинянский Л. А., там же, 1963, № 3, 38.—Муравьев И. А., Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов, М., Медгиз, 1961.—Шинянский Л. А., Казарновский Л. С., Каравай Н. Я., Солонько В. М., Фармацевтический журнал, 1959, № 2, 27.—Шинянский Л. А., Казарновский Л. С., Каравай Н. Я., Солонько В. Н., там же, 1960, № 5, 48.

Надійшла 28.VI 1971 р.

## ОБТОАНИНГ ОФ А 0.06% CORGLYCON SOLUTION FOR INJECTIONS UNDER THE EFFECT OF ULTRASOUND

L. S. KAZARNOVSKY and V. M. SOLONKO  
Kharkov Pharmaceutical Institute

## SUMMARY

A method is proposed of extraction of corglycon from convallaria leaves under the effect of ultrasound. This method makes it possible to complete extraction within 12 minutes.

The use of this method saved 23% of 80° alcohol as compared with the conventional method.

УДК 615.322

## ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ ШОЛОМНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ

T. P. ПОПОВА, B. I. ЛІТВІНЕНКО, E. B. ГЕЛЛА, O. C. АММОСОВ  
Курський медичний інститут, Харківський науково-дослідний  
хіміко-фармацевтичний інститут

Шоломниця звичайна (*Scutellaria galericulata* L.) родини губоцвітих (Labiatae) — багаторічна трав'яниста рослина. Росте на болотах, болотистих луках і вологих берегах річок і озер: на території Радянського Союзу (європейська частина, Кавказ, Крим, Середня Азія, західний і східний Сибір, Далекий Схід) (8) і за рубежем (Мала Азія, Північна Америка і Північна Африка) (4, 8).

Велике поширення та їмовірна наявність у шоломниці звичайній біологічно активних сполук зумовили її застосування в народній медицині багатьох країн для лікування переміжної пропасниці (9), зовнішніх та внутрішніх кровотеч (6, 7), підвищеного тиску та міокардиту (5—7), хвороб шлунково-кишкового тракту та ін. (6).

Лікувальні властивості цієї рослини оцінила й офіциальна медицина. Порошки з трави і настойка рекомендуються як тонізуючий, седативний і діуретичний засіб (9). За даними фармакологів ВІЛРу, спиртова настойка з трави зумовлює стійке зниження артеріального кров'яного тиску (7).

Характер діючих речовин шоломниці звичайної невідомий, але фенольні пігменти здавна знаходили в надземній частині і відвари з неї вживали як барвник (8). Вперше про скутеларин згадує Молиш (10), який виявляв його мікрохімічними реакціями. Цими ж реакціями Р. А. Соболєва (6) досліджувала розподіл скутеларину по органах рослини й вказувала, що максимально він нагромаджується в листі, менше — в стеблах і відсутній у корінні.

Проте пізніша робота Марша (11) спростовує дані про скутеларин. Він виділяє препартивно нову сполуку й описує її як хризин-7-глюкуронід. Загальний вміст цієї речовини в надземній частині досягає 2,6 % на суху вагу.

Мета нашого дослідження — перевірити вірогідність знаходження скутеларину або хризинглюкуроніду в шоломниці звичайній.

Ми використали зразки рослини, зібрани за період з 1950 до 1970 р. в різних місцях зростання (Харківська, Курська, Іркутська області, Красноярський край та Киргизька РСР) \*.

Флаваноїди аналізували в корінні, стеблах, листі та квітках одновимірною і двовимірною хроматографією на папері до і після кислотного гідролізу. Екстрагували ефіром, водою і 50% розчином оцтової кислоти. Водний екстракт хроматографували на колонці з поліамідним сорбентом і виділили дві сполуки (І і ІІ). Сполука І утримується на колонці, а сполука ІІ елююється водою й осаджується з елюатів при підкислюванні. Першу сполуку десорбовано з колонки 20% метанолом і кристалізовано з води. Індивідуальність виділених речовин перевіряли хроматографією на папері в системах: А — 15% оцтова кислота, Б — н-бутанол — метанол — вода (70 : 5 : 20).

Обидві сполуки виділено в кристалічному вигляді й досліджено їхні фізико-хімічні та спектральні властивості, продукти кислотного й лужного розщеплення.

Речовина І. Т. топл. 189—190°;  $[\alpha]_D = 56^\circ$  (с 0,1, етанол); Rf — 0,72 (А, дворазове проходження), 0,22 (Б); в метанолі — 315 і 280 нм ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  315 і 557), з ацетатом натрію — 315 і 280 нм, з ацетатом натрію та борною кислотою — 315 і 280 нм, з етилатом натрію — 350 і 270 нм, з хлоридом цирконілу — 350 і 295 нм.

Речовина ІІ. Т. топл. 224—226°;  $[\alpha]_D = 78^\circ$  (с 0,1, етанол); Rf — 0,66 (А, дворазове проходження), 0,42 (Б); в метанолі — 315 і 280 нм ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  315 і 557), з ацетатом натрію — 315 і 280 нм, з ацетатом натрію і борною кислотою — 315 і 280 нм, з етилатом натрію — 350 і 270 нм, з хлоридом цирконілу — 350 і 295 нм.

ІЧ спектри речовин І і ІІ характерні для флавоноїдних глікозидів, але в сполузі ІІ виявляється вільна карбоксильна група по смузі вбрання при  $1720 \text{ cm}^{-1}$ , що підтверджує її розчинність у водному розчині гідрокарбонату натрію і осадження при підкислюванні.

Гідролітичне розщеплення (2% розчин сірчаної кислоти, 100°, 5 годин — для речовини І і 50 годин — для речовини ІІ) приводить до виділення байкалеїну з обох глікозидів, але рамнози — з сполуки І і глюкуронової кислоти з сполуки ІІ.

\* Зразки рослини зібрали, визначили й люб'язно передали нам кандидат біологічних наук І. Г. Зоз, Н. А. Черних (ХНДХФІ), кандидат біологічних наук Г. Пешкова (Гербарій ім. М. Г. Попової, Іркутськ), кандидат біологічних наук Н. К. Биченікова (Гербарій ім. П. М. Крилова, Томськ) і кандидат фармацевтичних наук М. Ф. Денікєєва (Інститут органічної хімії АН Киргизької РСР), за що автори висловлюють їм подяку.

Байкалеїн ідентифіковано за температурою топлення (263—265°), спектральними властивостями ( $\lambda_{\text{макс.}}$  в метанолі — 325, 275 нм, з ацетатом натрію — 365 і 265 нм, з ацетатом натрію і борною кислотою — 365 і 265 нм, з етилатом натрію — 375 і 255 нм, з хлоридом цирконілу — 365 і 285 нм), за якісними реакціями та порівнянням з вірогідним зразком.

За даними поляриметричного аналізу та диференціальними ІЧ спектрами в глікозидах виявлено  $\beta$ -зв'язок, але рамноза перебуває у фуранозній формі, а глюкуронова кислота — в піранозній.

Отже, глікозид II можна охарактеризувати як байкалеїн-7- $\beta$ -D-глюкуронопіранозид ідентифікувати з байкаліном, а глікозид I — як байкалеїн-7- $\beta$ -L-рамнозофуранозид. Цей глікозид є новим і названий нами галерозидом.

Зважаючи на дані літератури про знаходження хризинглюкуроніду в надземній частині шоломниці звичайної (11) і деяку близькість його властивостей з байкаліном, ми порівняли виділений аглікон з хризином\*. Виявилось, що він чітко відрізняється від байкалеїну за хроматографічною рухомістю в системі бензол — етилацетат — оцтова кислота (70 : 30 : 2) (папір імпрегнований формамідом): Rf хризину — 0,90, байкалеїну — 0,50; за спектральним зміщенням цирконільного комплексу в УФ спектрах для хризину — 75 нм і для байкалеїну — 40 нм; особливо за продуктами лужного розщеплення, бо флороглюцин утворюється тільки з хризину.

Таким чином, відомості про хризинглюкуронід для шоломниці звичайної (11) помилкові.

Байкалін, галерозид і байкалеїн виділено з коріння, стебла, листя та квіток. У квітках,крім того, виявлено апегенін та його 7-глюкозид. Скутеларин у цій рослині також не знайдений.

Кількісний вміст флавоноїдів визначали в листі та стеблах як основні масі надземної частини рослини хроматоспектрофотометричним методом. Флавоноїди екстрагували 50% розчином оцтової кислоти (1 г рослинного матеріалу, 10 мл екстракту). Екстракт (0,02—0,04 мл) хроматографували на папері (15% оцтова кислота, 16 годин, 20°). Ділянки хроматограм з глікозидами вирізали та елюювали 70° етанолом (10 мл). Інтенсивність вбирання розчинів вимірювали при 280 і 315 нм, вміст визначали з використанням величин питомого вбирання при за-значених максимумах. Встановили, що в листі шоломниці звичайної, зібраної у фазі цвітіння в Харківській області, міститься 3,8—4,0% суміші байкаліну та галерозиду і 1,30—1,32% байкалеїну (на суху вагу), а в стеблах — 1,4—1,6% глікозидів та 0,22—0,24% аглікону.

Таким чином, можна припустити, що лікувальні властивості препаратів з надземної частини шоломниці звичайної зумовлені байкалеїном та його глікозидами, як показують попередні випробування (2). Ці дані підтверджуються роботами Г. Ф. Архіпової та ін. (1, 3), які експериментально довели, що байкалеїн має гіпотензивний, протисудорожний (за стрихніном) та інші види дії, характерні для настоїки шоломниці байкальської.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Архіпова Г. Ф., Бухаров В. Г., Рудакова Р. И., Высоцин В. И., В сб. «Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов», Волгоград, 1962, 33.—
2. Буряк М. А., Гелла Э. В., Бавилов В. И., Бешко Н. П., Тезисы II симпозиума по фенольным соединениям, Алма-Ата, 1970, 124.—3. Бухаров В. Г., Рудакова Р. И., Высоцин В. И., Архіпова Г. Ф., В сб. «Материалы II совещания по исследованию лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока», Томск, 1961, 22.—4. Крылов Т. П., Флора Западной Сибири, вып. IX, 1937.—5. Лев-

\* Зразок хризину (5,7-діоксифлавон) люб'язно передала нам кандидат хімічних наук Н. А. Тюкавкіна (Іркутський інститут органічної хімії СО АН СРСР), за що автори висловлюють свою подяку.

чук А. П., Труды н.-и. хим. фарм. института, М., вып. 15, 1927, 1.—6. Соболева Р. А., В сб. «Новые лекарственные растения Сибири и их лечебные препараты», изд. ЗСФ АН СССР, Новосибирск, 1946, вып. 2, 17.—7. Турова А. Д., Никольская В. С., Фармакология и токсикология, XVII, 1954, № 1, 36.—8. Юзепчук С. В., Флора СССР, XX, М.—Л., изд. АН СССР, 1954.

9. Dragendorf G., Die Heilpflanzen der verschiedenen Volker und Zeiten, Stuttgart, 1898, 571.—10. Molisch H., Goldschmidt G., Monatsh. Chem., 1901, 22, 679.—11. Marsh C. A., Biochem. J., 1955, 59, 58.—12. Osol-Tarrag, The Dispensatory of the United States of America, 25-th Ed. 1955, 1838.

Надійшла 28.X 1971 р.

## CHEMICAL COMPOSITION AND MEDICINAL PROPERTIES OF SCUTELLARIA

T. P. POPOVA, V. I. LITVINENKO, E. V. GELLA and A. S. AMMOSOV  
*Kursk Medical Institute and Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute*

### SUMMARY

By means of capron chromatography, classical methods, UV- and IR-spectroscopy the following flavonoid compounds have been isolated and identified from the blossoming above-ground part of Scutellaria: baikalein, baikalin, apigenin, apigenin-7-glucoside and a new glycoside geleroside (baikalein-7- $\beta$ -L-rhamnofuranoside).

The quantitative content of baikalein and its glycosides has been determined in the above-ground part of the plant.

УДК 615.322:577.17.04.9

## ВПЛИВ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ НА НАГРОМАДЖЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛЮКОЗИДІВ У ЛАКФІОЛІ САДОВІЙ

I. T. ПЛАТАШ

Запорізький медичний інститут

Лікарські рослини серцевої групи, до яких належить лакфіоль садова (*Cheiranthus Cheiri* L.), є сировиною для одержання серцево-судинних ліків, в яких основою біологічної дії є серцеві глюкозиди (1, 8). Проблема вирощування лікарських рослин з великим вмістом серцевих глюкозидів надзвичайно актуальна, бо запаси дикорослоЯ флори з кожним роком зменшуються, тим часом як виготовлення серцево-судинних медикаментів з рослинної сировини досягає більше ніж 70% (6, 11, 12, 13). У зв'язку з цим ми поставили собі за мету вивчити вплив мікроелементів марганцю, молібдену та їх суміші на динаміку нагромадження серцевих глюкозидів в лікарських рослинах, зокрема у лакфіолі садовій (10, 14).

Для проведення досліджень на території дослідного поля Запорізького медичного інституту нами була вирощена лакфіоль садова на ґрунті однакового складу. Підживлення рослин проводилося розчином перманганату калію і молібдату амонію. Спочатку проводили передпосівну обробку насіння. Для цього насіння перед висіванням замочували на 12 годин у відповідних розчинах. Потім застосовували дворазові кореневі підживлення перед цвітінням і після цвітіння рослин. Розчини перманганату калію та молібдату амонію, а також їх суміші готувалися такої концентрації, щоб кількість марганцю і молібдену вдвічі перевищувала їх вміст у ґрунті, на якому вирощувались рослини. Для цього попередньо визначали вміст зазначених мікроелементів у ґрунті. В результаті було встановлено, що вміст марганцю становив  $7,3 \cdot 10^{-3}\%$ , а молібдену —  $5,2 \cdot 10^{-3}\%$ .

Об'єктом аналізу була трава першого року росту у фазі розетки і другого року росту листя фази бутонізації, листя з квітками фази цвітіння, листя фази плодоношення і фізіологічно зрілого насіння. Крім

цього, проводили дослідження впливу мікроелементів на урожайність надземної маси і насіння, а також кількісний вміст мікроелементів марганцю і молібдену в усіх фазах росту рослин.

Рослинну сировину, необхідну для аналізу, заготовляли в період відповідної вегетації рослин і піддавали повітряному висушуванню. Кількісне визначення серцевих глюкозидів проводили фотоколориметричним методом, використовуючи для цього фотоколориметр типу ФЕК-М. Стандартами була графічна крива, складена нами за кристалічним строфантидином. Тому визначені результати серцевих глюкозидів виражаються у процентах строфантидину на суху вагу рослинної сировини (5). Вміст марганцю і молібдену проводили спектральним методом за допомогою емісійного кварцевого спектрографа ІСП-28. Розшифровку спектрограм робили на мікрофотометрі МФ-2 (3, 4, 7). Результати досліджень, які являють середнє з трьох паралельних визначень, були піддані математичній обробці методом варіаційної статистики (2, 9) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка нагромадження серцевих глюкозидів в різних фазах росту лакфіолі садової, вирощеної в природних умовах і при підживленні марганцем і молібденом та їх сумішшю (в процентах від сухої ваги)

Фази розвитку рослини	Контроль	Підживлення мікроелементами		
		марганцем	сумішшю марганцю і молібдену	молібденом
Розетка (трава) . . . . .	0,08	0,088	0,097	0,11
Бутонізація (листя) . . . . .	0,11	0,13	0,14	0,15
Цвітіння (листя з квітками)	0,17	0,18	0,21	0,24
Плодоношення (листя) . . . . .	0,14	0,15	0,17	0,20
Фізіологічно дозріле насіння	0,84	0,97	1,14	1,24

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, рослинна сировина лакфіолі садової, яка вирощена при підживленні мікроелементами, має значно більший вміст серцевих глюкозидів в усіх фазах у порівнянні з контролем. Найбільше впливає на нагромадження серцевих глюкозидів молібден, менше — суміш марганцю і молібдену і найменше — марганець. При підживленні марганцем вміст серцевих глюкозидів збільшується в листях на 6—18,1%, в насінні — на 15,4%, при підживленні сумішшю марганцю і молібдену відповідно на 21,3—27,3% і на 35,7%, при підживленні молібденом — на 36,3—42,9% і на 44,2%. Результати дослідження вмісту мікроелементів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка нагромадження марганцю і молібдену в різних фазах росту лакфіолі садової, вирощеної в природних умовах і при підживленні мікроелементами (в процентах від сухої ваги)

Варіанти досліду	Вміст марганцю $n \cdot 10^{-3}$					Вміст молібдену $n \cdot 10^{-3}$				
	розетка (трава)	бутона-зація (листя)	цвітіння (листя з квітками)	плодоно-щення (листя)	насіння	розетка (трава)	бутона-зація (листя)	цвітіння (листя з квітками)	плодоно-щення	насіння
Контроль . . . . .	1,5	2,0	2,5	2,2	2,8	1,2	1,3	1,6	1,4	2,0
Підживлення марганцем . . . . .	3,0	4,6	5,3	5,2	6,8	1,5	1,7	2,0	1,6	2,2
Підживлення сумішшю марганцю і молібдену . . . . .	2,6	3,8	4,2	4,4	5,6	2,0	2,6	2,8	2,5	3,4
Підживлення молібденом . . . . .	1,7	2,4	3,4	2,9	4,8	3,5	3,5	3,8	2,8	5,0

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що при підживленні рослин мікроелементами приріст їх в сировині збільшується в порівнянні з контролем, причому найбільше нагромаджується той елемент, з яким проводили підживлення рослин.

В рослинній сировині, яка вирощена на підживленні мікроелементами (див. табл. 1 і 2), спостерігається прямо пропорціональна залежність між нагромадженням серцевих глюкозидів і сумарним вмістом мікроелементів. Підживлення лакфіолі садової мікроелементами також позитивно впливає на ріст і урожайність надземної частини і насіння. Більше всього це спостерігається при підживленні молібденом. При підживленні марганцем надземна маса збільшується на 10,5% і насіння на 7,6%, при підживленні сумішшю марганцю і молібдену відповідно на 14,9% і на 13,4%. При підживленні молібденом урожайність значно збільшується: надземної маси на 24,3% і насіння на 21,2%, причому рослини відрізняються своїм розміром і розкішністю росту. Більш багате у них і цвітіння, і плодоношення. Восени рослини стійкіші до заморозків і краще переносять зиму. Весною вегетаційний період починається значно раніше, ніж у контрольних рослин і тих рослин, що підживлювалися сумішшю марганцю і молібдену та марганцю.

## В И С Н О В К И

1. Рослинна лікарська сировина — лакфіоль садова, вирощена в умовах передпосівної обробки насіння і дворазового кореневого підживлення (до цвітіння і після цвітіння) мікроелементами марганцем і молібденом та їх сумішшю, відрізняється підвищеним вмістом серцевих глюкозидів та введених мікроелементів марганцю та молібдену. Максимальне нагромадження серцевих глюкозидів спостерігається в тій сировині, яка вирощена при підживленні молібденом. При цьому приріст збільшується в межах від 36,3 до 44,2%.

2. В усіх фазах розвитку лакфіолі садової, вирощеної при підживленні марганцем і молібденом та їх сумішшю, існує прямо пропорціональна залежність між нагромадженням серцевих глюкозидів і сумою кількісного вмісту марганцю і молібдену. З нагромадженням серцевих глюкозидів відповідно збільшується сума мікроелементів.

3. Урожайність надземної маси і насіння лакфіолі садової, вирощеної при підживленні мікроелементами марганцем і молібденом та їх сумішшю, підвищується порівняно з контролем. Особливо помітний ефект приросту урожайності надземної маси і насіння при підживленні молібденом: для надземної маси на 24,3% і для насіння на 21,2%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережинская В. В., Мед. промышл. СССР, 1952, № 2, 35.—2. Грачев Е. Г., Аналитическая химия, вып. 1, 7, 1952, 48.—3. Зайдель А. Н., Прокофьев В. К., Райский С. М., Шрейдер Е. Я., Таблицы спектральных линий, М., 1962.—4. Калинин С. К., Янель А. А., Алексеев А. И., Морзуванов В. Л., Наймарк Л. Э., Атлас спектральных линий для кварцевого спектрографа, М., 1969.—5. Лошкарев П. М., Труды ВИЛАРА, вып. XI, 1959, 375, 3020.—6. Лысенко Л. В., сб. «Некоторые вопросы фармации», Киев, Медгиз УССР, 1956, 348.—7. Ляликов Ю. С., Физико-химические методы анализа, «Химия», 1964, 164.—8. Оницев П. И., Сердечные глюкозиды, Медгиз, 1960, 7.—9. Отвин И. А., Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. Патологическая физиология и терапевтическая терапия, Медгиз, 4, 1960, 76.—10. Пейве Я. В., Вестник АН СССР, 1965, 1, 7.—11. Платаш И. Т., Материалы юбилейной научной конференции Запорожского фарминститута, К., «Здоров'я», 1967, 83.—12. Платаш И. Т., Ливерская Н. Г., Ст. тр. «Химические исследования в фармации», «Здоров'я», 1971, 108.—13. Платаш И. Т., Тезисы докладов VI Всесоюзного совещания «Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине», изд. «Наука», II, 1970, 418.—14. Школьник М. Я., Вестник АН СССР, 1954, 7, 10.

Надійшла 27.IV 1971 р.

EFFECT OF MICROELEMENTS ON ACCUMULATION OF GLYCOSIDES  
IN CHEIRANTHUS CHEIRI L.

I. T. PLATASH  
Zaporozhye Medical Institute

S U M M A R Y

The medicinal plant *Cheiranthus Cheiri* L. cultivated in conditions of supplementary feeding with microelements of manganese, molybdenum and their mixture was distinguished by its increased accumulation of cardiac glycosides and the above micro-elements at all stages of development of the plant.

The highest accumulation of cardiac glycosides was observed during supplementary feeding with molybdenum. In the leaves this storage increases by 36.3%—42.9% and in the seeds by 44.2%. The yield of the overground mass increased by 24.3%, and seeds by 21.2%.

УДК 615.322

ДО ВИВЧЕННЯ ЧИСТЕЦІВ УКРАЇНИ (РІД STACHYS L.).

T. В. ЗІНЧЕНКО, Т. Я. МЯКУШКО

Київський інститут удосконалення лікарів, Інститут ботаніки АН УРСР

Рід чистець (*Stachys* L.) — один з найбільш численних в родині губоцвітих — налічує понад 200 видів, поширеніших майже по всій земній кулі. На території Радянського Союзу зростає близько 50 видів, а для флори України український монограф роду М. В. Клоков наводить 17 видів чистеців (9).

Українські види чистеців, за системою О. Е. Кноррінга (10), є представниками трьох секцій, а в межах секцій — 6 рядів (9).

Чистеці викликають інтерес у багатьох дослідників завдяки тому, що є ефіроносами і медоносами (4), здавна використовуються в народній медицині для лікування гіпертонії (1), подагри, епілепсії, шлункових та печінкових захворювань (6).

У науковій медицині використовується чистець байкальський (*S. baicalensis* Fisch.), який впливає на серцево-судинну систему людини (5), і чистець лісовий (*S. silvatica* L.), що має застосування в акушерсько-гінекологічній практиці (13).

Проте хімічний склад їх вивчений недостатньо. Для представників роду чистець, як і для всієї родини, характерна наявність ефірних (3) та жирних олій (4). За даними інших авторів, деякі види чистеців мають у своєму складі сапоніни (17), сліди алкалоїдів (11), аміні у вигляді бетаінових сполук (2), фенолкарбонові кислоти (15, 16), іridoїди (14, 20).

До недавнього часу зустрічалися лише окремі вказівки щодо наявності у деяких видів чистеців (*S. germanica*, *S. palustris*, *S. silvatica*) флавоноїдів, зокрема похідних лютеоліну і апігеніну (18, 19). Вивчення флавоноїдів чистеців болотного і занедбаного (7, 8) показало, що, крім лютеоліну, апігеніну та їх глікозидів, ці види у своєму складі мають похідні байкалеїну.

Ми провели хімічне дослідження фенольних сполук, іridoїдів і складу мінеральних речовин 15 українських видів чистеців з метою використання згаданих сполук для характеристики таксонів при вивчені систематики роду, а також з метою виявлення багатьох на біологічно-активні флавоноїди перспективних для медицини видів.

Рослини на аналіз брали у фазі цвітіння в найбільш типових для даного виду місцях зростання з різних областей України. В деяких випадках для порівняння вивчалися близькі в систематичному відно-

шенні кавказькі і західноєвропейські види чистеців, що культивуються на дослідних ділянках Центрального республіканського ботанічного саду АН УРСР \*.

Для вивчення фенолів і іридоїдів первинні екстракти готували на 70% етанолі при нагріванні на водяному огрівнику ( $90^{\circ}$ ) на протязі 30 хв. з наступною очисткою. Одержані екстракти хроматографували на папері в різних системах розчинників висхідним методом: іридоїди в системі 1. н-бутиловий спирт — оцтова кислота — вода ( $4:1:2$ ); ароматичні кислоти — в системах 2. етилацетат — оцтова кислота — мурашина кислота — вода ( $18:3:1:4$ ) і 3. 0,1 н. розчин соляної кислоти; флавоноїдні глікозиди — в системах 4. 15% водний розчин оцтової кислоти; 5. 40% водний розчин оцтової кислоти та в системі 1; флавоноїдні аглікони — в системі 6. бензол — етилацетат — оцтова кислота — формамід ( $24,5:73,5:2:1$ ) та в системі 1.

Для виявлення ароматичних кислот і депсиноїдів хроматограми проявляли в парах аміаку і 10% розчині лугу в метанолі; флавоноїди виявляли після обробки хроматограм 2% метанольним розчином нітрату цирконілу та парами аміаку, а також 10% розчином лугу в метанолі; іридоїди — після обробки хроматограм бензидинтрихлорацетатним реактивом.

Для ідентифікації окремих компонентів проводили виділення їх методом препаративної хроматографії на папері або на колонках з поліамідним сорбентом з наступним дослідженням за допомогою хімічних і спектральних методів (УФ та ГЧ спектри) (12), а також шляхом порівняння з достовірними зразками цих сполук.

Вміст мінеральних речовин визначали в зольних залишках сировини за допомогою напівкількісного спектрального аналізу за відповідною методикою.

В результаті досліджень було встановлено, що фенольні сполуки досліджених видів чистецю представлена фенолкарбоновими кислотами, флавоноїдними глікозидами та вільними агліконами (табл.).

З складу фенолкарбонових кислот (табл.) ідентифіковано кофейну, 4-кофеїлхінну, хлорогенову, неохлорогенову та, можливо, 1-кофеїлхінну кислоти. З неідентифікованих фенолкарбонових кислот речовини В, Д і Ж попередньо віднесено до похідних *n*-оксикоричної кислоти. Слід відмітити, що в чистецях переважають похідні кофейної кислоти; майже всі досліджені види містять в собі кофейну, хлорогенову, неохлорогенову і неідентифіковану (речовина А з  $R_f$  0,3) кислоти.

Флавоноїдний склад чистеців представлений досить складним комплексом речовин глікозидної і агліконової природи, що відносяться до похідних алігеніну, лютеоліну, байкалеїну та скутелареїну (табл.).

Незважаючи на те, що в наборі по секціях і рядах не спостерігається чіткого розмежування, привертає до себе увагу група сполук (речовини VI — X, XII і XIV), умовно позначена нами С, що зустрічається в усіх вивчених видах чистецю. Це може служити одним з характерних ознак для роду чистець.

З іридоїдів ідентифіковано гарпагід та ацетилгарпагід.

Постійний склад мінерального комплексу у вивчених представників роду представлений 12 елементами (Ba, Ti, Mn, Ni, Zr, Cu, Sr, Mg, Fe, Si, Al).

Аналізуючи якісний склад ароматичних кислот, депсиноїдів, флавонових глікозидів та іридоїдів, ми прийшли до висновку, що для роду чистець флори України характерна наявність похідних кофейної кислоти, алігеніну, лютеоліну, речовин А і С (VI, VII, IX) та XV (табл.).

\* Зразки видів *S. lanata* Jacq., *S. iberica* M. B., *S. cretica* L., *S. annua* L. надані Н. С. Бурачинською, за що автори висловлюють її глибоку подяку.

Якісний склад фенольних сполук чистеців України (рід *Stachys* L.)  
Схема хроматограм; система розчинників: 0,1 н. розчин хлористоводневої кислоти —  
для ароматичних кислот; етилацетат — бензол — оцтова кислота — формамід  
(73,5 : 24,5 : 2 : 1) — для агліконів; 15% розчин оцтової кислоти — для флавоноїдних  
глікозидів.

Ряд	<i>Eriostachys</i> Benth.							<i>Stachys</i> (Benth.) Bess.							Ольо Вінек Bess.	Фенольні сполуки
	<i>Lanatae</i> Knorr	<i>S. velutina</i>	<i>S. cretica</i>	<i>S. cordata</i>	<i>S. germaniae</i>	<i>S. officinalis</i>	<i>S. pratensis</i>	<i>S. recta</i>	<i>S. romana</i>	<i>S. crenata</i>	<i>S. ciliolata</i>	<i>S. officinalis</i>	<i>S. officinalis</i>	<i>S. officinalis</i>		
Вид																
02	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
03	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
04																Речобина А
05	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина Б
05	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4-кареїлінна кислота
07	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	3-кареїлінна кислота
08	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	5-кареїлінна кислота; речобина В
08	○	●	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Речобина Г
08	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Г-кареїлінна кислота; речобина Д то Е
08	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Речобина Ж
09																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина I
18	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	7-метоксисупертарекін; речобина II
19	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Лютеолін
20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина III
21	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	7-метоксисупертарекін; речобина IV
22	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина V
23	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина VI
24	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина VII
25	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. лютеолін; речобина VIII
26	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену; речобина IX
27	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену та байкалейну
28	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. байкалейну та скутеларену
29	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену
30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина X
31	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену та байкалейну; речобини XI
32	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. лютеолін
33	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену та байкалейну; речобина XII
34	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина XIII
35	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену речобина XIV
36	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену
37	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Платін. скутеларену
38	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Речобина XV

Умовні позначення: ●—похідні пара-оксикоричної кислоти (В, Д, Ж), ○—слайд речобини.

Похідні байкалейну, скутеларену та гарпагінді іridoїди не характерні для всього роду, хоч і зустрічаються досить часто в окремих видах.

На підставі вивчення хімічного складу видів українських чистеців стосовно розподілу їх по секціях і рядах можна зробити ряд висновків систематичного характеру.

До ряду *Lanatae* (секція *Eriostachis* Benth.) за даними О. К. Кноррінга і М. В. Клокова (9, 10) відноситься 5 видів українських чистеців. Усі ці види за своїми морфологічними ознаками близькі між собою. Проте, за нашими даними, два види — *S. germanica* L. і *S. cordata* Klok. відрізняються від решти за характером залозистого опушенння: у них, крім звичайних залозистих волосків, що складаються з короткої одно-двоклітинної ніжки і одно-двоклітинної головки, зустрічаються також видовжені волоски особливої будови, що мають багатоклітинну ніжку й чашеподібну багатоклітинну головку.

Слід також відмітити особливості хімічного складу. Вищезгадані два види, на відміну від решти, крім апігенінових та лютеолінових похідних, містять також у невеликих кількостях похідні скутеларену. Виходячи з цього, ми вважаємо доцільним виділення чистецю германського і ч. серцевидного в окремий ряд — *Germanicae*.

Для представників трьох рядів секції *Stachyopsis* Boiss. слід відмітити велику різноманітність як морфологічних ознак, так і хімічного складу, що свідчить про збірний характер секції в цілому.

*Stachys silvatica* L. (ряд *Silvaticae* Knorr.) характеризується наявністю комплексу похідних апігеніну, лютеоліну, а також наявністю розсіяних довгостебельчастих залозистих волосків.

*Stachys palustris* L. (ряд *Palustre* Knorr.) містить в собі переважно похідні скутелареїну і байкалеїну.

Представники ряду *Rectae* Knorr. надзвичайно різноманітні щодо якісного складу флавоноїдів, іридоїдів, а також за характером опушенні. Перші чотири види цього ряду — *S. recta* L., *S. transsilvanica* Schur., *S. Czernjaevii* Schost. і *S. acanthodonta* Klok. близькі між собою за складом флавоноїдів (крім похідних лютеоліну і апігеніну, вони містять в собі в значних кількостях похідні скутелареїну), наявністю гарпагідних іридоїдів. Крім того, вони надзвичайно близькі в морфологічному відношенні. Все це дає підставу розглядати їх як окремий ряд. Незважаючи на таку близькість, згадані види досить чітко розрізняються між собою набором флавоноїдних речовин і ароматичних кислот.

При вивчені хімічного складу двох інших видів цього ряду — *S. temetabilis* Klok. і *S. iberica* B. M. виявлено, з одного боку, подібність цих видів за вмістом похідних апігеніну і лютеоліну, а з другого боку, відсутність похідних скутелареїну відокремлює їх від інших видів ряду. Їх слід розглядати як окремий ряд.

Що ж до останнього виду з цього ряду — *S. angustifolia* B. M., то слід відмітити його відокремлене положення серед інших українських видів чистеців. У морфологічному відношенні — це напівчагарник, який єдиний серед українських чистеців має пірчасто-розсічені листки; крім того, для нього характерно своєрідне опушення. За хімічним складом *S. angustifolia* Bieb. наближається до представників секції *Olisia* Dum. Цей вид, можливо, слід виділити в окрему секцію.

Секція *Olisia* Dum. об'єднує однорічні або дворічні види чистеців, для яких характерна наявність на всіх органах довгостебельчастих залозистих волосків описаної будови. На території України зростає лише один вид цієї секції — *S. neglecta* Klok. Проведене порівняння української раси *S. neglecta* Klok. з близьким західно-європейським видом, який визначається як *S. appia* L., показало деяку відмінність в хімічному складі цих двох видів (табл.). Зразки *S. neglecta* Klok., зібрани в різних областях України, виявили аналогічний хімічний склад, що вказує на монолітність раси.

Як видно з даних, наведених в таблиці, найбільш багатими на активні фенольні сполуки із складу вивчених українських чистеців виявилися *S. recta* L., близькі до нього *S. transsilvanica* Schur. і *S. Czernjaevii* Schost., а також *S. neglecta* Klok. В Київському інституті удосконалення лікарів з цих видів виготовлено нові жовчогінні препарати.

Для дальнього вивчення становлять інтерес багаті на флавоноїди *S. alpina* L. і *S. germanica* L.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що представники роду чистець містять в собі фенолкарбонові кислоти (кофейну, 4-кофеїлхінну, 3-кофеїлхінну, 5-кофеїлхінну і три неідентифіковані кислоти), групу речовин флавонової природи та іридоїди (гарпагід, ацетилгарпагід).

2. Показано, що для видів чистеців флори України характерна наявність похідних кофейної кислоти, апігеніну, лютеоліну, речовин А, С (VI, VII, IX) і XV, а також мінерального комплексу, що складається-

ся з барію, титану, марганцю, хрому, нікелю, стронцію, міді, цирконію, магнієм, кремнієм, заліза, кальцію, алюмінієм.

Похідні байкалеїну, скутелареїну і гарпагідні іридоїди, що зустрічаються в окремих видах, можуть служити для характеристики таксонів в межах секцій і рядів.

3. Показано, що в усіх українських видах чистеців особливості хімічного складу відповідають морфологічній диференціації.

4. З вивчених видів роду чистець флори України найбільш перспективними за вмістом активних фенольних компонентів виявилися досить широко розповсюджені на території України, а також близькі до нього види *Stachys recta* L і *S. nelgecta* Klok.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Верещагин В. А., Соболевская К. А. и Якубова А. И., Полезные растения Западной Сибири, 1959, М.—Л., Изд. АН СССР.—2. Генри Т. А., Химия растительных алкалоидов, Госхимиздат, 1956.—3. Горяев М. И., Эфирные масла флоры СССР, Алма-Ата, 1952.—4. Гросгейм А. А., Растительные богатства Кавказа, Изд. Московск, общ. исп. природы, 1952.—5. Думенова Е. М., В сб. «Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение», 6, 1946, Томск.—6. Залесова Е. Н., Петровская О. В., Полный русский иллюстрированный словарь — травник и цветник, вып. 4, СПБ, 1901.—7. Зінченко Т. В., Фармацевтический журнал, 1970, № 5, 78.—8. Зінченко Т. В., Химия природных соединений, 1970, № 2, 266.—9. Клоков М. В., Флора УРСР, IX, К., Вид. АН УРСР, 1960.—10. Кнорринг О. Э., Флора СССР, XXI, М.—Л., Изд. АН СССР, 1954.—11. Массагетов П. С., Труды ВИЛАР, II, М., 1947, 3.—12. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., В кн. «Фенольные соединения и их биологические функции», М., Изд. «Наука», 1968, 7.—13. Петченко А. И., Советская медицина, 1939, № 22, 31.
14. Adema F., Iridoid Glucosides of Species of Lamium and some related genera., Asta bot. neerl., 1968, 17, N 5.—15. Charaix C. H., J. Pharm. Soc., 1909, 2, 7, 292.—16. Hermann K., Pharmazie, 1956, N 11, 433.—17. Hoppe H. A., Drogenkunde, Hamburg, 1958.—18. Hörghammer L., Wagner H., Dtsch. Apotheker, 1962, 14, 9, 1.—19. Semrau R., Über die Flavone der Familiae der Labiaten, Dissertation, 1958, Univ. München.—20. Wiefferling S. H., Phytochem., 1966, 5, N 6, 1053.

Надійшла 28. V 1972 р.

## INVESTIGATION OF UKRAINIAN STACHYS L.

T. V. ZINCHENKO and T. Ya. MIAKUSHKO  
Kiev Institute of Postgraduate of Physicians

### SUMMARY

In 15 types of *Stachys* growing in the Ukraine a study was carried out of the content of aromatic acids (caffeic, 4-caffeilquinic, 3-caffeilquinic, 5-caffeilquinic and oth.), flavonoids (derivatives of apigenin, luteolin, skutellarein, possibly, baikalein and oth.), iridoids (harpagide, acetylharpagide and oth.).

It was found that for the representatives of *Stachys* of the Ukrainian flora the presence is characteristic of caffeic acid derivatives, apigenin, luteolin substances of the group "C" (VI, VII, IX) and substance XV (of unknown nature).

Derivatives of skutellarein, baikalein, harpagide iridoids which occur in individual types are not characteristic of the whole genus.



# КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.281.071

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ГАЛОЇДКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В. П. РУДАВСЬКИЙ, Б. Е. БІЛИЧ, Д. М. ЗАГНИБІДА

Київське медичне училище № 1

Карбонові кислоти та їх похідні мають високу біологічну активність і широко застосовуються в медицині як бактерицидні препарати (7).

Питання про фізіологічну активність фосфорильованих похідних трихлороцтової, трихлорпропіонових і трихлорбензойної кислот вже висвітлювалося в літературі (2—4). Продовжуючи роботу в цьому напрямку, ми поставили собі за мету вивчити antimікробну дію фосфорильованих похідних галоїдкарбонових кислот.

Первинну оцінку antimікробної дії сполук визначали методом дифузії в агаровому середовищі. Досліджувану сполуку наносили в кількох місцях поверхні агарового середовища, засіяної загальним газоном мікроорганізмів.

Antimікробну дію щодо бактерій роду кандида визначали на твердому середовищі Сабуро, на м'ясо-пептоновому агарі за відношенням

### Antimікробна активність фосфорильованих похідних галоїдкарбонових кислот

Формула	Staphylococcus aureus 209	Bacterium coli communae	Candida albicans	Actinomyces artroo- livacens
1. $\text{CHCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n)_2$	20 1 : 33000	3 1 : 10000	10 1 : 10000	20 1 : 10000
2. $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-2,4)_2$	10 1 : 250000	0 —	0 —	15 1 : 20000
3. $o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CONHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$	0 —	0 —	1 1 : 10000	0 —
4. $n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-n)\text{-NPO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n)_2$	4 1 : 64000	3 1 : 10000	3 1 : 10000	0 —
5. $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CONHPO}(\text{SC}_6\text{H}_4\text{Cl}-n)_2$	15 1 : 250000	0 —	0 —	3 1 : 10000
6. $\text{CCl}_3\text{C}(-\text{NC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-n)\text{NHPO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$	10 1 : 66000	0 —	0 —	15 1 : 10000
7. $\text{CCl}_3\text{C}(-\text{NC}_6\text{H}_4-n)\text{NHPO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Br}-n)_2$	7 1 : 660000	2 1 : 10000	0 —	0 1 : 10000

Примітка. Величини, наведені в чисельнику, виражают ширину зони затримки росту мікробів у *мм* (метод дифузії в агарі), величини, наведені в знаменнику, — максимальне розведення сполук, затримуючих ріст мікробів (метод серійних розведень).

Умовні позначення: — — antimікробну активність не вивчали, 0 — відсутність зони затримки росту мікробів.

до золотистого стафілокока і кишечної палички і на мінеральному агаровому середовищі з крохмалем за відношенням до актиноміцету. До таких середовищ додавали 2% розчинника (метанолу, ацетону) для поліпшення дифузії досліджуваних сполук в агарі. Така концентрація розчинника в контрольних дослідах не затримувала росту досліджуваних мікроорганізмів.

Сполуки, які дали зону затримки росту мікробів на твердому агаровому середовищі, досліджували методом серійних розведенів у відповідному рідкому харчовому середовищі. Для цього в пробірки з різними концентраціями сполук вносили суспензію добової агарової культури з розрахунку 200 000 мікробних тіл на 1 мл середовища (за бактеріальним стандартом).

Підрахунок росту мікроорганізмів як на твердому, так і на рідкому середовищі проводили через добу інкубацією в термостаті при 37° посіві золотистого стафілокока і кишечної палички, через 2 доби інкубацією при 34° посівів кандіда, через 5 діб інкубацією при 28° посівів актиноміцета. Для виявлення бактерицидної дії найбільш активних сполук з пробірок, в яких не було виявлено видимого росту мікроорганізмів, робили посіви на пластинчате агарове середовище в чашках Петрі.

## В И С Н О В К И

Вивчена антимікробна активність фосфорильзованих похідних галоїдкарбонових кислот.

Встановлено, що сполуки 2, 5, 7 мають найбільш виражену антимікробну активність і в розведенні відповідно 1 : 250 000, 1 : 250 000, 1 : 660 000 пригнічують культуру стафілокока.

## Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Ариевич А. М., ЖВХО, 1965, 10, № 6, 658.—2. Смолина А. И., Цыбульская Т. Н., Рудавский В. П., Деркач Г. И., Сб. Физиологически активные вещества, К., «Наукова думка», 1966, 96.—3. Цыбульская Т. Н., Рудавский В. П., Деркач Т. И., Химия в сельском хозяйстве, 1965, № 2, 59.—4. Шомова Е. А., Рудавский В. П., Деркач Т. И., Сб. Физиологические активные вещества, К., «Наукова думка», 1966, 89.

Надійшла 20.IX 1971 р.

УДК 547.783.07

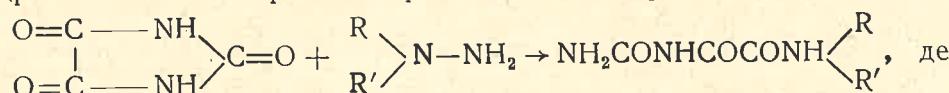
## ГІДРАЗИНОЛІЗ ПАРАБАНОВОЇ КИСЛОТИ

В. М. ВВЕДЕНСЬКИЙ, Л. Я. МАКАРИНА-КИБАК, М. П. МАКУХА  
Гродненський медичний інститут

Мета нашої роботи — дослідження гідразинолізу парабанової кислоти, який повинен проходити відносно легко, оскільки при нагріванні цієї кислоти з лугами легко утворюється (3) оксалурова кислота — важливий проміжний продукт окислювального розпаду піримідинових основ.

За даними М. М. Туркевича і співробітників (1, 2), циклічні аміди легко підлягають гідразинолізу або амінолізу при дії гідразинів або відповідно амінів. І дійсно, при кип'ятінні парабанової кислоти в водно-спиртовому розчині з гідразидами карбонових кислот і з дифеніл-

гідразином ми спостерігали гідразиноліз, який проходив за схемою



$\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$  або відповідно  $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ .

Одержані гідразиди оксалурової кислоти здатні до дальнього гідразинолізу, тому що при кип'ятінні парабанової кислоти з подвійною кількістю бензоїлгідразину або ізоніазиду було одержано ацилпохідні оксалгідразиду  $(\text{RCONHNHC}\text{O})_2$ , де  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$  або відповідно  $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCO}$ .

Застосовуючи для гідразинолізу дигідразиди дикарбонових кислот, ми одержали ацилгідразиди оксалурової кислоти



Як і при взаємодії з гідразидами, парабанова кислота утворює з гідроксиламіном оксалургідроксамову кислоту  $\text{NH}_2\text{CONHCOCONHOH}$  (IV).

Продукти взаємодії парабанової кислоти з гідразидами карбонових кислот, дифенілгідразином та з гідроксиламіном

№ п/п	Сполучка	n	R	R'	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Вира- хувано в %	Знай- дено в %	Вихід в %
1	I	—	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$	222 (розкл.)	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$	22,38	22,01	20,0
2	I	—	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	260 (розкл.)	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	18,70	18,60	23,5
3	II	—	$\text{C}_6\text{H}_5$	—	200	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	17,17	16,80	6,2
4	II	—	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	—	191	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$	25,60	25,61	61,5
5	III	0	—	—	260	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_8$	32,36	32,29	14,4
6	III	2	—	—	228	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_8$	27,73	27,85	12,3
7	IV	—	—	—	182	$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4$	28,57	28,58	55,0

Синтезовані речовини наведені в таблиці 1. Всі вони мають кислотні властивості і розчиняються в лугах. Попередні дослідження показали, що одержані препарати виразно гальмують ріст туберкульозних паличок.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Гідразиди оксалурової кислоти (I).** Суміш розчину 0,01 мол парабанової кислоти в 10 мл води і розчину 0,01 мол бензоїлгідразину в 20 мл етанолу кип'ятять 8 год. і після стояння протягом доби виділеній осад відфільтровують та кристалізують з піридину. У випадку реакції з гідрохлоридом дифенілгідразину його розчиняють в суміші 10 мл води та 50 мл етанолу, додають 1 г ацетату натрію, а виділений осад перекристалізовують з розведеного спирту.

**Ацилпохідні оксалгідразиду (II).** Суміш розчину 0,01 мол парабанової кислоти в 10 мл води і розчину 0,02 мол ізоніазиду в 100 мл спирту (або 0,02 мол бензоїлгідразину в 40 мл спирту) кип'ятять 4—6 годин, осад відфільтровують і кристалізують з води.

**Ацилгідразиди оксалурової кислоти (III).** Суміш розчину 0,1 мол парабанової кислоти в 10 мл води та 0,2 мол розчину дигідразиду адіпінової або оксалатної кислоти в 20 мл спирту кип'ятять 5 год., охолоджують, відфільтровують осад та перекристалізовують з розведеного етанолу.

**Оксалургідроксамова кислота (IV).** Гарячі розчини 1 г парабанової кислоти в 5 мл води та 2 г  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  в суміші 5 мл води і 10 мл спирту зливають разом, додають 2,4 г ацетату натрію, охолоджують, відфільтровують продукт реакції і перекристалізовують з води.

## ВИСНОВКИ

1. Парабанова кислота легко підлягає гідразинолізу і утворює при взаємодії з гідразинами та гідразидами карбонових кислот гідразиди оксалурової кислоти, їх ацилпохідні або похідні оксалгідразиду.

2. Реакція парабанової кислоти з гідроксиламіном приводить до оксалургідроксамової кислоти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Туркевич Н. М., Владимира Е. В., Авт. свид. № 196810; Бюл.

изобр., 1967, № 12.—2. Юрченко С. О., Туркевич М. М., ДАН УРСР, 1969, 76.

3. Liebig J., Wöhler F., Ann., 1838, 26, 287.

Надійшла 9.VII 1971 р.

УДК 615.277.3.014

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ПРОДУКТІВ ПЕРЕТВОРЕННЯ МЕРКАПТОТРІАЗОЛУ

О. О. ЦУРКАН, В. І. ЄФРЕМЕНКО, В. В. ГРОШЕВ

Рязанський медичний інститут ім. акад. І. П. Павлова

Деякі 1, 2, 4-тріазоли мають біологічну активність (2). Похідні 5-меркапто-1, 2, 4-тріазолу — продукти циклічної конденсації різних заміщених тіосемікарбазиду — привернули до себе увагу як можливі агенти противірусної дії (5). Надзвичайно цікаві дані щодо діуретичної активності деяких меркапторіазолів та їх похідних (4).

Метою даного дослідження є вивчення взаємодії тріазолсульфохлоридів з гідразином гідратом.

Таблиця 1

### Ацильовані тіосемікарбозиди

Шифр	R	Емпірична формула	Т. топл. в градусах	Вирахувано (в %)				Знайдено (в %)				Відхилення (%)
				C	H	N	S	C	H	N	S	
I	n-Бромфеніл	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> OS	214—216	35,05	2,94	15,32	11,69	35,27	2,85	15,57	11,52	86
II	o-Бромфеніл	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> OS	179—181	35,05	2,94	15,32	11,69	35,61	2,83	15,53	11,30	64
III	o-Метокси- феніл . . .	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	189—191	48,00	4,92	18,63	14,23	47,80	4,75	18,20	13,92	60

Таблиця 2

### Похідні тріазолу

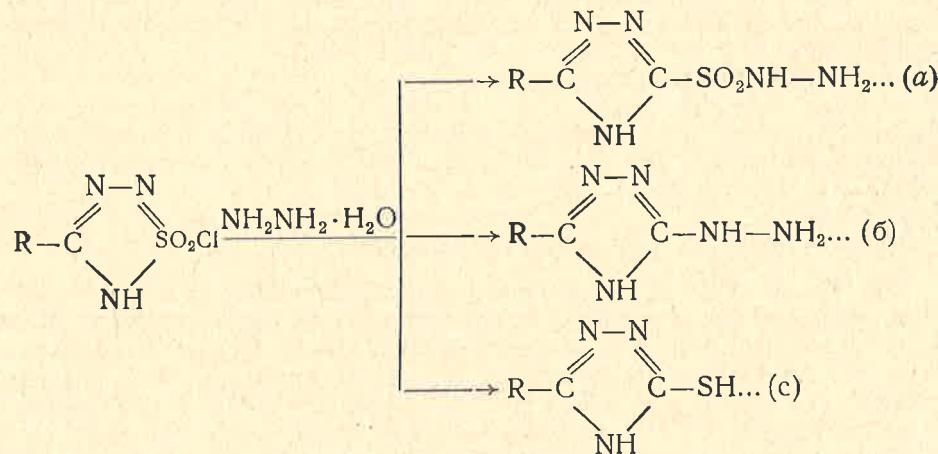
Шифр	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Емпірична формула	Т. топл. в градусах
IV	n-Бромфеніл	меркапто	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> S	205—207
V	n-Бромфеніл	сульфохлоридо	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	252—255 *
VI	n-Бромфеніл	сульфамідо	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	268—270
VII	o-Бромфеніл	меркапто	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> S	227—229
VIII	o-Бромфеніл	сульфохлоридо	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	152—154
IX	o-Бромфеніл	сульфамідо	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	186—187
X	o-Метоксифеніл	меркапто	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS	216—218
XI	o-Метоксифеніл	сульфохлоридо	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	133—136
XII	o-Метоксифеніл	сульфамідо	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	181—183 *

\* Топиться з розкладом.

Тіосемікарбазид перетворювався нами у відповідні ацилтіосемікарбазиди (1) (табл. 1, I—III). Останні в лужному середовищі циклізувалися з одержанням 3-R-5-меркапто-1,2,4-тріазолів (1) (табл. 2, IV, VII, X).

Через суспензію меркапторіазолів у льодяній оцтовій кислоті пропускали газоподібний хлор, що привело до утворення сульфохлоридів (3) (табл. 2, V, VIII, XI), які в реакції з аміаком дали відповідні сульфаміди (табл. 2, VI, IX, XII).

Взаємодія 3-о-бромфеніл-1,2,4-тріазол-5-сульфохлориду з гідразином гідратом (в мольному співвідношенні 1 : 2) в абсолютному спирті на холоді при температурі 80° не приводить до утворення сульфогідрозиду (a) або продукту гідразинолізу (b):



Перші кристалізації виділеного осаду з абсолютноого спирту не давали індивідуальних речовин (суміш з хлористоводневим гідразином). Спроби одержати бажані продукти (a чи b) у вигляді альдегідних похідних привели до виділення забарвлених азинів відповідних альдегідів, які охарактеризовані в таблиці 3 (XIII—XVI).

Продукт реакції (c), одержаний лише після багаторазових кристалізацій з абсолютноого спирту, виявився ідентичним меркапторіазолу (VII).

Таким чином, реакція взаємодії тріазолсульфохлоридів з гідразиногідратом приводить до відновлення сульфохлоридної групи в меркаптогрупу.

Вирахувано (в %)				Знайдено (в %)				Вихід (в %)
C	H	N	S	C	H	N	S	
37,53	2,33	16,41	12,52	37,21	2,15	16,37	12,41	92
29,7	1,56	12,98	9,91	29,47	1,32	12,71	9,52	70
31,72	2,33	18,45	10,54	31,53	2,15	18,21	10,63	40
37,53	2,33	16,41	12,52	37,25	2,15	16,25	12,67	89
29,7	1,56	12,98	9,91	29,92	1,35	12,71	9,72	64
31,72	2,33	18,45	10,54	31,57	2,23	18,15	10,32	40
52,2	4,38	20,75	15,44	52,67	4,47	20,93	15,72	96
39,49	2,94	15,35	11,71	39,35	2,79	15,39	11,53	60
42,53	3,96	22,05	12,61	43,15	3,72	22,47	12,75	38

Таблиця 3  
Азини деяких альдегідів

Шифр	R	Емпірична формула	Т. топл. в градусах	Вирахувано (в %)			Знайдено (в %)			Rf в системі гептан-анетон (1:1)
				C	H	N	C	H	N	
XIII	n-Біс ( $\beta$ -хлоретил) амінофеніл . . .	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	160—161	54,1	5,36	11,43	53,72	5,17	11,27	0,67
XIV	2-Окси-3,5-дібром- феніл . . . . .	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	287—289	30,82	1,48	4,4	30,53	1,23	4,17	0,12
XV	Тіофен-2-іл . . . . .	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	145—147	55,50	3,73	11,1	55,17	3,23	10,85	0,76
XVI	n-Метоксифеніл . . .	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	169—171	72,71	6,10	9,08	72,45	5,83	8,91	0,53

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Ацильовані тіосемікарбазиди (табл. 1, I—III) (1), 3-R-5-меркапто-тіазоли (табл. 2, IV, VII, X) (1), 3-R-1, 2, 4-тіазол-сульфохлориди (табл. 2, V, VIII, XI) (3).

#### 3-о-метоксифеніл-1, 2, 4-тіазол-5-сульфамід

До 40 мл 25% розчину аміаку поволі додавали суспензію 2,07 г (0,01 моля) 3-о-метоксифеніл-1, 2, 4-тіазол-5-сульфохлориду в 10 мл льодяної оцтової кислоти при температурі 0—4°. Суміш залишали на 18 годин. Аміак відганяли у вакуумі. Осад обробляли 2 н. розчином сірчаної кислоти до pH 6,5—7,0. Суміш охолоджували в холодильнику протягом 12 годин. Осад відфільтровували і кристалізували з 50° спирту. Вихід речовини XII становив 35—40%. Два інших сульфаміди (VI, IX) були одержані аналогічно (табл. 2).

#### Взаємодія XI з гідразином

20,7 г (0,1 моля) 3-о-метоксифеніл-1, 2, 4-тіазол-5-сульфохлориду суспендували в 25 мл абсолютноого спирту і поступово при охолодженні додавали 10 мл (0,2 моля) 98% гідразину гідрату; суміш нагрівали при 80° 3 години. При охолодженні виділявся осад, який 5—6 разів перекристалізовували з абсолютноого спирту. Це привело до виділення білої кристалічної речовини (c) з температурою топлення 216—218°.

Знайдено (в %): N 20,95; S 15,24.

Депресії температури топлення суміші з меркаптотіазолом не спостерігалося (табл. 2, X).

Інші сульфохлориди були перетворені у вихідні меркаптотіазоли аналогічно.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Чипен Г. И., Дука Д. Э., Гринштейн В. Я., ХГС, 1966, № 1, 117.
- Aeinsworth C., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4915.—3. Blackman A., Browne E., Polya J., J. Chem. Soc., 1967, 661.—4. Nagru L., Piala J., J. Medicin. Chem., 1966, 1, 42.—5. Shah M., Mhasalkar M., Varaya N. et al., Indian J. Chem., 1967, 5, N 8, 391.

Надійшло 24.VI 1971 р.

# ПРО ПІДВИЩЕННЯ Е-ВІТАМІННОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЛІПІДІВ

О. А. СВИЩУК, М. М. ВИСОЦЬКИЙ, О. Д. ОВЕРЧУК

Інститут органічної хімії АН УРСР

Кохом і співробітниками (5) біологічним методом було показано підвищення Е-вітамінної активності олії пшеничних зародків термічною обробкою (180°) в атмосфері вуглекислоти. Іншими авторами (3) хімічними методами аналізу було підтверджено підвищення Е-вітамінної активності багатьох рослинних ліпідів як способами термічного впливу, так і адсорбцією їх на гідрофільному адсорбенті (бентоніті). Застосовані при цьому методи хімічного аналізу вмісту вітаміну Е у зазначеных роботах виключали підтвердження припущення (1) про наявність зв'язаних форм вітаміну у вихідних ліпідах. У той же час умови препаратування ліпідів в описаних експериментах не виключали можливості утворення вітаміну за рахунок конденсації похідних гідрохіонів і вільного фітолу, що містяться в рослинних ліпідах, особливо у виділюваних з ембріональних клітин і функціонуючих органів рослин (2,4).

Для розвитку цього припущення нами виконана експериментальна робота, яка ґрунтуються на каталітичній конденсації вільного фітолу рослинних ліпідів та їх фракцій, що не омилюються, з введенням розрахованих кількостей триметилгідрохіону.

В металеву посудину (нержавіюча сталь) місткістю 20 мл, оснащенну вентилем і манометром, завантажували 2 г тонкоподрібненого зневодненого алюмосилікатного каталізатора, 0,2 г хлориду цинку (для дистиляту бавовняної олії 0,1 мл ефірату трифтормистого бору), 2—3 г випробовуваного зразка рослинної олії та 3—10 мг триметилгідрохіону (при використанні неомиленої фракції ліпідів — 250 мг). Посудину продували, заповнювали воднем (6 ат.), нагрівали при струщуванні при 150° протягом 1 год. 20 хв. Органічний шар відділяли фільтруванням, фільтрат обробляли водно-спиртовим розчином (1:1) і аналізували. Препаровані ліпіди відрізняються від вихідних більш світлим забарвленням, при загальній незмінюваності основних констант (йодне число, кислотне число, число омилення); для неомиленої фракції ліпідів зелених рослин характерне практично повне збереження каротиноїдів (табл.).

Результати кількісного визначення вмісту вітаміну Е у вихідних і препарованих зразках ліпідів

№ дослідів	Назва олії	Вміст вітаміну Е в мг%		Збільшення в %
		до обробки	після обробки	
1	Пшеничних зародків . . . . .	420	850	102
2	Кукурудзяна . . . . .	146	345	136
3	Соєва . . . . .	144	247	71
4	Амфорна . . . . .	128	207	61
5	Бавовняна . . . . .	120	180	133
6	Масло какао . . . . .	сліди	20	
7	Дистилят бавовняної олії . . . . .	1240	1971	59
8	Неомиленена фракція ліпідів кропиви	1027	21196	1963
9	Неомиленена фракція ліпідів м'яти	874	15320	1051

## ВИСНОВКИ

1. Метод каталітичної конденсації фітолу рослинних ліпідів з три-метилгідрохіоном дає можливість підвищити Е-вітамінну активність.

2. Одержані порівняльні дані вказують на більш високий вміст вільного фітолу в ліпідах ембріональних клітин (олія пшеничних зародків і олія кукурудзяних зародків).

3. Описаний метод дозволяє на основі неомилених речовин ліпідів зелених рослин одержувати високоактивні полівітамінні концентрати вітаміну Е і каротиноїдів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дев'ятин В. А., Методы химического анализа в производстве витаминов, М., «Медицина», 1964, 263.—2. Иванов Н. Н., Бот. ж. СССР, 1940, № 4—5, 289.—3. Савинов Б. Д., Лущевская Г. И., Свищук А. А., Сб. Витамины, II, Киев, Изд. АН УССР, 1957, 85.

4. Fischer, Bohn H., Ann., 1958, 611, 224.—5. Koch H., Ronsold W., Pharm. Zentrbl., 1954, 92, 1.

Надійшло 18.II 1972 р.

●  
УДК 615.283.071:535.243

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТРОНІДАЗОЛУ І ХЛОМІЗОЛУ

С. П. ГАГОЛКІН, В. О. ГРІНЬ  
Запорізький медичний інститут

Серед лікарських препаратів, які мають антитрихомонадну активність, значне місце займають похідні 5-нітроімідазолу — метронідазол (трихопол, флагіл) (1, 4) і хломізол (2).

Метою нашої роботи було вивчення УФ спектрів вбирання вказаних препаратів та розробка методик їх спектрофотометричного визначення.

Метронідазол (1-β-оксіетил-2-метил-5-нітроімідазол) в препараті і таблетках згідно з даними МРТУ (3) кількісно визначається методом неводного титрування. Для хломізолу можливий такий же варіант кількісного визначення.

Спектри вбирання метронідазолу і хломізолу в нейтральних розчинниках (вода, етанол, діоксан та ін.) характеризуються інтенсивним вбиранням в межах 228—242 нм ( $\pi \rightarrow \pi^*$  перехід) та 307—324 нм ( $n \rightarrow n^*$  перехід в нітрогрупі, посиленій за рахунок спряження її з імідазольним ядром).

Для кількісного спектрофотометричного визначення метронідазолу можуть бути використані як розчинники діоксан ( $\lambda_{\max}$  . 242 та 320 нм), етанол ( $\lambda_{\max}$  . 230 та 311 нм), вода ( $\lambda_{\max}$  . 232 та 320 нм), 0,1—1,0 н. розчин соляної кислоти ( $\lambda_{\max}$  . 276 нм) та концентрована сірчана кислота ( $\lambda_{\max}$  . 269 нм); для хломізолу — вода ( $\lambda_{\max}$  . 240 та 310 нм).

Для визначення метронідазолу в препараті точну наважку ( $\approx$  0,025—0,03 г) вміщують в мірну колбу на 100 мл, додають 70—80 мл етанолу або води і нагрівають на водяному огрівнику протягом 5—8 хв. до розчинення препарату, а після охолодження доводять до мітки. 10 мл одержаного розчину переносять в колбу на 100 мл, доводять розчинником до мітки, перемішують і вимірюють оптичну густину, використовуючи як еталон порівняння відповідний розчинник.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення метронідазолу і хломізолу в препараті

Розчинник	Межі концентрації мг/100 мл	$\lambda_{\text{макс.}}$	$E_1^{1\% \text{ см}}$	$\bar{X}$	$\sigma \pm$	$\sigma_{\bar{X}} \pm$	$I_{0,95} \pm$	$A \pm$ (%)
<i>Метронідазол</i>								
Етанол	1,6—4,4	230	$193,47 \pm 0,56$	100,11	0,20	0,08	0,21	0,20
	1,6—2,6	311	$514,60 \pm 0,63$	99,55	0,43	0,18	0,46	0,46
Вода	1,6—4,2	232	$193,40 \pm 1,22$	100,30	1,09	0,41	1,06	1,05
<i>Хломізол</i>								
Вода	0,6—2,2	240	$203,88 \pm 0,73$	100,54	0,68	0,31	0,86	0,85
	0,6—2,2	310	$467,79 \pm 1,25$	100,54	0,52	0,22	0,56	0,56

Результати кількісного визначення метронідазолу наведені в таблиці.

Для визначення метронідазолу в таблетках точну наважку таблеткової маси ( $\approx 0,03$  г) вміщують в мірну колбу на 100 мл, додають 70—80 мл етанолу і нагрівають на водяному огрівнику протягом 5—10 хв. Після охолодження суміш доводять етанолом до мітки, добре перемішують і після відстоювання швидко фільтрують. Першу порцію фільтрату відкидають, а з наступної беруть 10 мл і виготовляють 100 мл (мірна колба) розчину для спектрофотометричного вимірювання при 230 нм ( $\bar{X} = 99,14$ ,  $\sigma = \pm 1,12$ ,  $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,46$ ,  $I_{0,95} = \pm 1,18$ ,  $A = \pm 1,19\%$ ).

Для визначення хломізолу в препараті точну наважку ( $\approx 0,02$  г) розчиняють при нагріванні на водяному огрівнику у воді в мірній колбі на 100 мл. З одержаного після охолодження розчину відбирають 10 мл, доводять водою до мітки в мірній колбі на 100 мл і спектрофотометрють.

Результати кількісного визначення хломізолу наведені в таблиці.

Результати кількісного спектрофотометричного визначення метронідазолу в препараті і таблетках та хломізолу в препараті являють собою дані, середні з шістьох паралельних визначень.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що спекtri вбирання метронідазолу і хломізолу в нейтральних розчинниках (вода, етанол, діоксан) характеризуються інтенсивним вбиранням в межах 228—242 нм ( $\pi \rightarrow \pi^*$  перехід) та 307—324 нм ( $n \rightarrow \pi^*$  перехід в нітрогрупі, посиленій за рахунок спряження її з імідазольним ядром).

2. Для спектрофотометричного визначення метронідазолу найбільш придатними розчинниками є етанол ( $\lambda_{\text{макс.}} = 230$  та 311 нм) і вода ( $\lambda_{\text{макс.}} = 232$  нм), а для хломізолу — вода  $\lambda_{\text{макс.}} = 240$  та 310 нм).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Исмаїлов Ф. Н., Новицкая Н. А., Першин Г. Н., Фармакология и токсикология, 1965, 28, 224.—2. Исмаїлов Ф. Н., Новицкая Н. А., Першин Г. Н., Фармакология и токсикология, 1966, 29, 201.—3. МРТУ-42 № 3284-64; МРТУ-42 № 3285-64.—4. Першин Г. Н., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Новицкая Н. А., Блінова Л. С., Шлихунова В. С., Медицинская промисленность СССР, 1964, № 10, 12.

Надійшло 27.V 1971 р.

## ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИМЕДРОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ

Т. П. БЕНЗАР

*Міжлікарняна аптека № 104 м. Заліщики Тернопільської області*

Димедрол є одним з широковживаних в сучасній медичній практиці препаратів. Він нерідко призначається в сумішах з іншими інгредієнтами. Незважаючи на широке вживання димедролу, методи його аналізу в сумішах опрацьовані недостатньо. У зв'язку з цим ми поставили завдання опрацювати методи фотоелектроколориметричного визначення димедролу в сумішах. Як реагент для переведення його в забарвлений сполуку ми використали еозинат натрію (1).

Кількісний вміст препарату визначали в сумішах, до складу яких, крім димедролу, входить цукор, ефедрин, теофілін, борна кислота і т. д. Попередніми спробами ми встановили, що наведені вище інгредієнти не дають забарвлення з еозинатом натрію в тих умовах, при яких димедрол утворює з ним забарвлений сполуку.

**Методика визначення димедролу в сумішах.** Наважки лікарських сумішей розчиняли в такій кількості води, щоб в одному мілілітрі

**Результати фотоелектроколориметричного визначення димедролу в лікарських сумішах**

Склад лікарської суміші	Взято на аналіз суміші в г	Одержано відповідної розчинності суміші в мл	Взято на аналіз розчину в мл	Знайдено димедролу		Метрологічні характеристики методу
				в мг	в %	
Димедролу 0,05	0,30	40	1	1,23	98,4	$\bar{X} = 99,2$
Цукру 0,25	0,30	40	1	1,25	100,0	$\sigma = 0,80$
	0,30	40	1	1,24	99,2	$\sigma_{\bar{X}} = 0,46$
						$I_{0,95} = 1,98$
						$A = \pm 1,99\%$
						$a$ від 97,22 до 101,18%
Димедролу 0,025	0,30	20	1	1,26	101,0	$\bar{X} = 100,33$
Ефедрину гідрохлориду 0,025	0,30	20	1	1,25	100,0	$\sigma = 0,58$
	0,30	20	1	1,25	100,0	$\sigma_{\bar{X}} = 0,33$
Цукру 0,25						$I_{0,95} = 1,4$
						$A = \pm 1,4\%$
						$a$ від 98,93 до 101,73%
Димедролу 0,025	0,125	20	1	1,26	101,0	$\bar{X} = 100,66$
Теофіліну 0,1	0,125	20	1	1,25	100,0	$\sigma = 0,58$
	0,125	20	1	1,26	101,0	$\sigma_{\bar{X}} = 0,33$
						$I_{0,95} = 1,4$
						$A = \pm 1,4\%$
						$a$ від 99,26 до 102,06%
Димедролу 0,02	10	20	1	1,0	100,0	$\bar{X} = 99,7$
Кислоти борної 0,2	10	20	1	1,0	100,0	$\sigma = 0,58$
Води дистильованої до 10,0	10	20	1	0,99	99,0	$\sigma_{\bar{X}} = 0,335$
						$I_{0,95} = 1,44$
						$A = \pm 1,44\%$
						$a$ від 98,26 до 101,14%

одержаного розчину містився 1—1,25 мг димедролу. В ділильні лійки вносили по 6 мл універсальної буферної суміші Бріттона і Робінсона (рН 4,75), додавали 1 мл одержаного розчину лікарської суміші у воді і 4 мл 0,2% розчину еозинату натрію у воді, а потім 5 мл хлороформу. Вміст ділильних лійок збовтували протягом 10 хв. і залишали на 10 хв. для розділення фаз. Фазу органічного розчинника відділяли від водної фази. З водної фази ще двічі екстрагували еозинат димедролу хлороформом (2,5 мл). Світловирання забарвлених у світло-оранжевий або оранжевий колір об'єднаних хлороформових витяжок вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (світлофільтр зелений, кювета 5 мм). Розчином порівняння була хлороформова витяжка в суміші 4 мл розчину еозинату натрію, 6 мл буферного розчину і 1 мл водного розчину інших препаратів, які входили до складу суміші. Результати дослідів наведені в таблиці.

Дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що димедрол в досліджуваних сумішах можна визначати фотоелектроколориметричним методом у вигляді еозинату без попереднього розділення цих сумішей на їх компоненти. Визначення димедролу цим методом не заважають цукор, борна кислота, теофілін і ефедрин.

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що для кількісного визначення димедролу в лікарських сумішах може бути використаний екстракційно-фотометричний метод, який базується на реакції цього препарату з еозинатом натрію. Для екстракції утвореного при цьому еозинату димедролу рекомендується хлороформ.

2. Вказаним вище фотоелектроколориметричним методом можна визначати димедрол у присутності цукру, ефедрину, теофіліну і борної кислоти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бензар Т. П., Фармацевтичний журнал, 1971, № 2, 42.—2. Фіалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, М., Медгиз, 1946, 144.

Надійшло 15.II 1972 р.

УДК 615.225.2.071:535.651

## ЕКСТРАКЦІЯ СПАЗМОЛІТИНУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД рН СЕРЕДОВИЩА

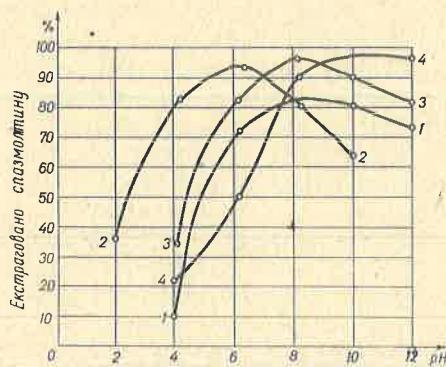
В. П. КРАМАРЕНКО, І. М. БОДНАР, П. В. ВАЙНАУСКАС  
Львівський медичний інститут

Спазмолітин (тразентин) часто застосовується в сучасній медицині в сумішах з іншими речовинами, а також входить до складу готових лікарських засобів.

Умови екстракції цього препарату з водних розчинів в залежності від рН середовища та природи органічних розчинників вивчені недостатньо.

В літературі нами не знайдено, при якому рН та яким органічним розчинником краще екстрагується спазмолітин з лікарських сумішей.

Беручи все це до уваги, ми поставили собі за мету вивчити умови екстракції спазмолітину з водних розчинів різними органічними роз-



Криві екстракції спазмолітину в залежності від pH середовища:  
1 — ефіром, 2 — хлороформом, 3 — бензолом, 4 — ізоаміловим спиртом.

бінсона (2). Вимірювання pH виготовлених розчинів проводили за допомогою потенціометра ЛПУ-01.

В ділильні лійки вносили по 1 мл розчину спазмолітину (в 1 мл 4 мг препарату), по 9 мл універсального буферного розчину з певним pH (від 1,21 до 11,98) та по 10 мл органічного розчинника. Вміст ділильних лійок збовтували протягом 10 хв. На такий же час залишали рідину в лійках для розділення фаз. З кожної лійки відділяли шар органічного розчинника, збирили у фарфорові чашки та випарювали досуха. В сухих залишках визначали кількість екстрагованого спазмолітину фотоелектроколориметричним методом. Для цього кожний сухий залишок розчиняли в 4 мл дихлоретану.

В сухі пробірки вносили по 2 мл одержаного розчину, додавали по 1,5 мл 1% розчину хлоранілу в епіхлоргідрині. Пробірки закривали корками з повітряними холодильниками і нагрівали на киплячому водяному огорівнику протягом 10 хв. Вміст пробірок охолоджували під струменем проточної води і через 10 хв. вимірювали оптичну густину одержаної сполуки, забарвленої у зелений колір, за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (кювета 3 мм, світлофільтр червоний). Контрольним розчином була суміш реактивів без спазмолітину.

Результати кількісного визначення спазмолітину, екстрагованого ефіром, хлороформом бензолом та ізоаміловим спиртом з водних розчинів в залежності від pH середовища, наведені у вигляді графіка на рисунку.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчені умови екстракції спазмолітину з водних розчинів органічними розчинниками в залежності від pH середовища.

2. Область максимуму екстракції спазмолітину ефіром знаходитьться при pH 7,5—8,0 (82—83%), бензолом — при pH 7,5—8,0 (94—97%), хлороформом — при pH 5,5—6,3 (93—94%) та ізоаміловим спиртом — при pH 9,0—10,0 (95—98%).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар І. М., Фармацевтичний журнал, 1968, № 5, 53.— 2. Бриттон Х. П. С., Водородные ионы, Л., Изд-во ОНТИ ХИМТЕОРЕТ, 1936, 210.

Надійшло 16.III 1972 р.

# ЕКСТРАКЦІЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ ПРИ РІЗНОМУ рН СЕРЕДОВИЩА

З. С. РОКАЧ, Т. Ф. ЗАГРАФОВА

Львівський медичний інститут

Для ідентифікації і кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти в складних сумішах в ряді випадків проводиться попереднє виділення цього препарату методом екстракції. В літературі є дані про те, що ацетилсаліцилову кислоту екстрагують з оцтовокислих розчинів хлороформом (2) або із сульфатнокислого середовища сумішшю хлороформу з ефіром (3 : 1) (4). Однак окрім роботи не дають відповіді, який розчинник краще і яке рН кислого середовища оптимальне для екстракції.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота часто використовується як лікувальний засіб в сумішах з іншими препаратами і умови її екстракції не описані в літературі, ми поставили собі за мету вивчити це питання.

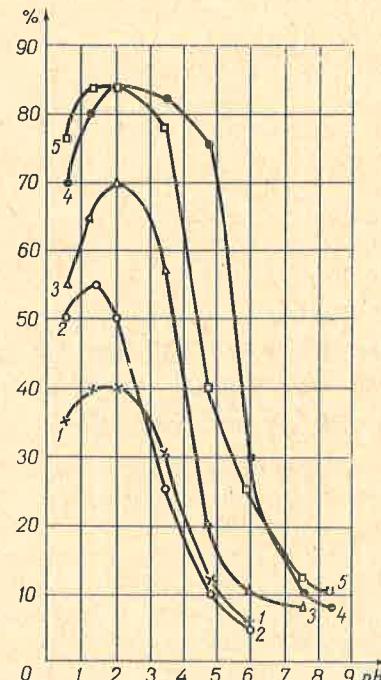
Для кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти ми застосували реактив Фоліна (феноловий реактив), який Вільямс і Стрікланд використали для кількісного визначення саліцилової кислоти (3).

**Методика визначення.** В колбу об'ємом 50 мл вносили 1 мл (1 мг) водного розчину ацетилсаліцилової кислоти, 9 мл води, 2,5 мл свіжовиготовленого розчину ідкого натру, через 5 хв. додавали 2,5 мл реактиву Фоліна, розведеного у співвідношенні 1 : 1. Суміш збовтували, доводили водою до 25 мл і через 10 хв. вимірювали оптичну густину забарвленого в синій колір розчину за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (світлофільтр червоний, кювета 3,060 мм).

Розчином для порівнювання була суміш 20 мл води, 2,5 мл 5% розчину ідкого натру і 2,5 мл реактиву Фоліна.

Згідно з цією методикою ми будували калібрувальний графік, за яким розраховували кількості екстрагованої ацетилсаліцилової кислоти. Світловирання забарвлених продуктів взаємодії ацетилсаліцилової кислоти з реактивом Фоліна підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій від 0,06 до 1 мг цього препарату в 25 мл кінцевого об'єму розчину.

Для вивчення оптимальних умов екстракції ацетилсаліцилової кислоти з водних розчинів органічними розчинниками при різному рН в ділільній лійці вносили по 1 мл (1 мг) водного розчину цього препарату, додавали по 9 мл універсальної буферної суміші з відповідним рН (1) і по 10 мл одного з органічних розчинників. Вміст лійок збовтували на



Залежність ступеня екстракції ацетилсаліцилової кислоти від рН середовища і природи органічних розчинників:

1 — бензоль, 2 — хлороформ, 3 — дихлоретан, 4 — ефір, 5 — ізоаміловий спирт.

механічній мішалці протягом 15 хв., а потім лишали на 15 хв. для розділення фаз. Після цього з кожної дільчиної лійки шар органічного розчинника відділяли від водної фази у фарфорові чашки. Як органічні розчинники були використані свіжоперегнані ефір (т. кип. 34°), хлороформ (т. кип. 61°), бензол (т. кип. 80°), дихлоретан (т. кип. 83°) та ізоаміловий спирт (т. кип. 132°).

Органічні розчинники випаровували при кімнатній температурі (ізоаміловий спирт при 60°). До сухих залишків додавали по 10 мл води, 2,5 мл 5% розчину ідкого натру, через 5 хв. 2,5 мл реактиву Фоліна, воду до 25 мл, а далі поступали так, як описано вище. Результати кількісного визначення екстрагованої ацетилсаліцилової кислоти у вигляді графіка наведені на рисунку.

Проведені нами досліди показали, що при pH 0,58 ацетилсаліцилова кислота екстрагується всіма органічними розчинниками в значних кількостях. Максимальні кількості ацетилсаліцилової кислоти екстрагуються при pH 1,27—2,0. При pH вище 7,6 цей препарат майже не екстрагується.

## ВИСНОВКИ

1. Ацетилсаліцилова кислота може бути кількісно визначена за допомогою реактиву Фоліна.

2. Максимальні кількості ацетилсаліцилової кислоти екстрагуються при pH 1,27—2,0. Ефіром і ізоаміловим спиртом екстрагується 80—84% цього препарату, дихлоретаном 65—70%, хлороформом 50—55%, бензолом 37—40%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бриттон Х. П. С., Водородные ионы, Л., Изд. ОНТИ-ХИМТЕОРЕТ, 1936, 210.
2. Smith G., J. Assoc. Offic. Agric. Chemists., 1960, 43, N 2, 241.—3. Williams L. R., Strickland B. R., Anal. Chem., 1947, 19, 633.—4. Wollish E. G., Colarusso R. J., Pifer C. W., Schmall M., Analyt. Chem., 1954, 26, N 11, 1753.

Надійшло 10.XII 1971 р..

УДК 615.212.3.071

## УМОВИ ЕКСТРАКЦІЇ АМІДОПІРИНУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД pH СЕРЕДОВИЩА

C. I. БАІК, M. M. ЖУРАКІВСЬКА  
Львівський медичний інститут

До найбільш сильних анальгезуючих засобів з групи піразолону відноситься амідопірин, який вживається у фармації в сумішах з різними препаратами. Аналіз сумішей, зокрема умови виділення амідопірину із складних лікарських форм, вивчені недостатньо. Тому ми поставили за мету вивчити вплив природи органічних розчинників і pH середовища на ступінь екстракції амідопірину з водних розчинів.

Для визначення кількості екстрагованого амідопірину необхідно було вибрати метод кількісного визначення вказаного препарату.

В літературі описані вагові (6), об'ємно-аналітичні (1), колориметричні (2, 7) та інші методи кількісного визначення амідопірину. Більшість з них є малочутливими.

Для кількісного визначення амідопірину, екстрагованого з водних розчинів органічними розчинниками, ми застосували опрацьований нами фотоелектроколориметричний метод, оснований на взаємодії вказаного препарату з реактивом Фоліна (3, 5).

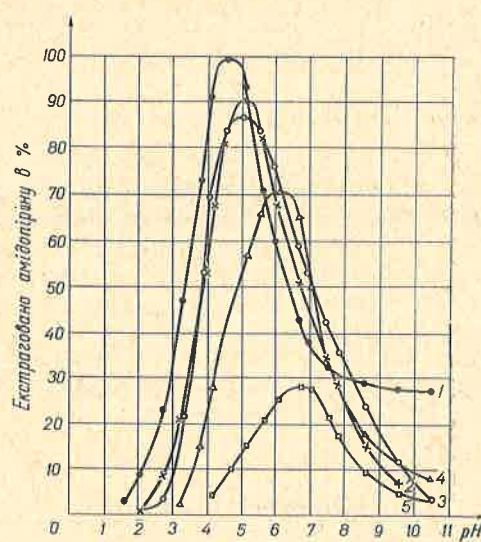
При вивченні умов екстракції амідопірину з водних розчинів в залежності від природи органічних розчинників і pH середовища ми використовували свіжоперегнані ефір (т. кип.  $34^{\circ}$ ), хлороформ (т. кип.  $61^{\circ}$ ), бензол (т. кип.  $80^{\circ}$ ), ізоаміловий спирт (т. кип.  $132^{\circ}$ ) і 1,2-дихлоретан (т. кип.  $83^{\circ}$ ). Для створення необхідного pH водних розчинів амідопірину застосувалась універсальна суміш Бріттона — Робінсона, склад якої та спосіб виготовлення описані Я. А. Фіалковим (4). Точність pH виготовлених буферних сумішей визначали за допомогою pH-метра ЛПУ-01.

Методика визначення. В ділильні лійки вносили по 2 мл водного розчину амідопірину (в 1 мл якого містився 1 мг препарату), 8 мл буферного розчину з відповідним pH середовища і по 10 мл одного з вказаних вище органічних розчинників. Одержані суміші збовтували за допомогою мішалки протягом 15 хв., а потім на такий же час залишали для розшарування фаз. Після відстоювання від водної фази відділяли фази органічних розчинників, які випаровували досуха в термостаті (температура близько  $40^{\circ}$ ), а ефір випаровували при кімнатній температурі. До сухих залишків додавали по 43 мл дистильованої води, 4 мл 5% розчину гідроокису натрію, а через 5 хв. по 3 мл реактиву Фоліна, розведеного водою у співвідношенні 1 : 1. Після 10-хвилинного стояння вимірювали оптичну густину забарвлених в синій колір розчинів за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (світлофільтр червоний, кювета 5,045 мм). Розчином для порівняння була дистильована вода.

Кількість екстрагованого амідопірину вираховували за калібрувальним графіком, для побудови якого готовили ряд розчинів вказаного препарату з відомими концентраціями (0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 0,7, 1,0, 1,2, 1,5, 1,8 і 2,0 мг препарату в 1 мл розчину). До цих розчинів додавали по 42 мл води, 4 мл 5% розчину гідроокису натрію, через 5 хв. по 3 мл реактиву Фоліна, розведеного рівною кількістю води, а далі поступали, як вказано вище. Згідно з одержаними нами даними світловібрація забарвлених розчинів амідопірину підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера в межах від 0,05 до 2,0 мг в 50 мл кінцевого об'єму.

Результати кількісного визначення амідопірину, екстрагованого органічними розчинниками з водних розчинів при різних pH середовища, наведені у вигляді графіка на рисунку.

Проведені нами досліди показали, що ступінь екстракції амідопірину залежить як від pH середовища, так і від природи органічних розчинників. Область максимуму екстракції амідопірину хлороформом



Криві залежності ступеня екстракції амідопірину з водних розчинів органічними розчинниками від pH середовища:  
1 — хлороформом, 2 — дихлоретаном, 3 — ізоаміловим спиртом, 4 — бензолом, 5 — ефіром.

знаходиться при рН 4,1—4,5, ізоаміловим спиртом і дихлоретаном — при рН 4,5—5,0, бензолом — при рН 5,5—5,95, ефіром — при рН 6,1—6,65.

## ВІСНОВКИ

1. Для кількісного визначення амідопірину застосований фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції взаємодії вказаного препарату з розчином гідроокису натрію і реактивом Фоліна.

2. Вивчено вплив рН середовища та природи органічних розчинників на ступінь екстракції амідопірину.

3. Встановлено, що максимальні кількості амідопірину екстрагуються хлороформом при рН 4,1—4,5 (91,0—99,0%), ізоаміловим спиртом при рН 4,5—5,0 (84,0—87,8%), дихлоретаном при цих же умовах (80,0—90,0%), бензолом при рН 5,5—5,95 (66,0—70,0%) і ефіром при рН 6,1—6,65 (25,0—28,0%).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968, 83.—  
2. Гуляева Т. Е., Журнал аналитической химии, 1950, 5, № 3, 163.—3. Крамаренко В. П., Закалик С. І., Фармацевтический журнал, 1959, № 1, 41.—4. Фиалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, М., Медгиз, 1946, 144.

5. Folin O., Ciocalteu V., J. Biol. Chem., 1927, 73, 629.—Grecu I., Handelsman V., Bucergan S., Farmacia, 1958, 6, № 6, 499.—7. Nowotka K., Beckert S., Pharmazeutische Zentralhalle, 1963, 102, № 11, 715.

Надійшло 2.XII 1971 р.

УДК 615.21.099-085:615.221

## МЕТАБОЛІЗМ АМІДОПІРИНУ І БАРБІТУРАТИВ В ПЕЧІНЦІ В УМОВАХ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

Ю. І. ГУБСЬКИЙ

Київський медичний інститут

Однією з функцій дихальних ланцюгів мембрани ендоплазматичного ретикулуму печінки («мікросомальної фракції») є окислення фармакологічних, канцерогенних і токсичних речовин (1, 2). Окислення екзогенних органічних сполук, що приводить до зміни їх токсичних властивостей, здійснюється за участю системи електронного транспорту, що має донатором електронів відновлену форму НАДФ і переносником — цитохромом Р-450 — так званий ланцюг «окисного гідроксилювання» (3, 5).

Ми вивчали здатність ферментів ендоплазматичного ретикулуму печінки до окислення амідопірину і деяких барбітуратів в умовах гостого токсичного гепатиту, викликаного підшкірним і внутрішньоочеревинним введенням щурам-самцям чотирихлористого вуглецю (0,2 мл на 100 г ваги).

Виділена методом диференційного центрифугування мікросомальна фракція печінки щурів деметилувала амідопірин (диметил-4-аміноантіпірин) з утворенням 4-аміноантіпірину і формальдегіду (ФА) за наявності в інкубаційному середовищі НАДФ і НАДФ-Н — генеруючої системи. Отруення щурів чотирихлористим вуглецем супроводжувалося значним пригніченням НАДФ-Н — залежного окислення амідопірину в мікросомах вже через 2 години після введення гепатотоксину. Підшкірне введення чотирихлористого вуглецю призводило до поступового зниження активності амінопірин-деметилази. Активність ферменту при розрахунку на 1 мг білка фракції зменшувалася через 2 години на 42% і через 20 годин — на 62% у порівнянні з контролем, при розрахунку на 1 г ваги печінки — достовірно зменшувалася на 72% через 20 годин після отруення. Внутрішньоочеревинне введення чотирихло-

ристого вуглецю призводило до різкого пригнічення активності мікросомальної амінопірин-деметилази через 2 години: на 77% у порівнянні з контролем при розрахунку на 1 мг білка фракції і на 74% при розрахунку на 1 г ваги печінки. До 20-ої години після внутрішньоочеревинного введення чотирихлористого вуглецю спостерігалося деяке відновлення ферментної активності, яка становила 276% від активності через 2 години після отруєння, тобто 65% від контролю (розрахунок на 1 мг білка фракції), або 189% від активності через 2 години, тобто 49% від контролю (розрахунок на 1 г ваги печінки).

Аналіз одержаних результатів показує, що через 20 годин після введення чотирихлористого вуглецю особливо значно зменшується активність амінопірин-деметилази, розрахована на 1 г ваги печінки, що може свідчити про зниження вмісту ферментних білків в гепатоцитах через 20 годин після отруєння. Дійсно, через 20 годин після введення чотирихлористого вуглецю спостерігалося зменшення кількості білків в мікросомальній та розчинній фракціях печінки щурів.

Оскільки метаболізм багатьох барбітуратів відбувається також у мікросомальній фракції печінки у присутності НАДФ-Н, ми висунули припущення, що тривалість барбітуратового сну може являти собою об'єктивний показник активності деяких ферментних систем мікросом печінки, зокрема НАДФ-Н — залежних ферментів електронного транспорту. Для розв'язання цього питання були проведені досліди, в яких у тих же самих тварин визначали тривалість наркотичного сну після внутрішньоочеревинного введення пентобарбіталу (5 мг на 100 г ваги) і активність ферментів ендоплазматичного ретикулуму печінки: НАДФ-Н — залежної амінопірин-деметилази як інтегрального показника швидкості транспорту електронів у мембронах ендоплазматичного ретикулуму і активність глукозо-6-фосфатази (КФ 3.1.3.9) як «індикаторного» ферменту мемброн ендоплазматичного ретикулуму. Було встановлено наявність лінійних негативних кореляцій між тривалістю наркотичного пентобарбіталового сну і активністю амінопірин-деметилази, а також між тривалістю пентобарбіталового сну та активністю глукозо-6-фосфатази. У зв'язку з достовірністю коефіцієнтів кореляції було одержано рівняння регресії між тривалістю пентобарбіталового сну ( $Y$ ) і активністю вивчених ферментів мікросом печінки ( $X$ ).

**Регресія:** тривалість пентобарбіталового сну (хвилини) — активність амінопірин-деметилази:

мкмоль ФА/мг білка фракції/годину:

$$Y_x = -43,5 x + 274 \quad (r = -0,54);$$

мкмоль ФА/г печінки/годину:

$$Y_x = -396 x + 306 \quad (r = -0,63);$$

мкмоль ФА/100 г ваги щура/годину:

$$Y_x = -95,6 x + 294 \quad (r = -0,70).$$

**Регресія:** тривалість пентобарбіталового сну (хвилини) — активність глукозо-6-фосфатази:

мкмоль Г-6-Ф/мг білка фракції/хвилину:

$$Y_x = -0,69 x + 466 \quad (r = -0,94);$$

мкмоль Г-6-Ф/г печінки/хвилину:

$$Y_x = -185,3 x + 409 \quad (r = -0,85);$$

мкмоль Г-6-Ф/100 г ваги щура/хвилину:

$$Y_x = -67 x + 448 \quad (r = -0,85).$$

Згідно з цими даними введення щурам чотирихлористого вуглецю пригнічувало метаболізм барбітуратів в мікросомах печінки, що виявлялося підвищеннем наркотичної дії барбітуратів відповідно зниженню активності мікросомальних ферментів в досліджувані строки після отруєння. Підшкірне введення чотирихлористого вуглецю супроводжувалося поступовим збільшенням тривалості пентобарбіталового і гексеналового сну. Наркотична дія і токсичність гексеналу зменшувались

через 20 годин після внутрішньоочеревинного отруєння чотирихлористим вуглецем у порівнянні з 2-годинним періодом.

Оскільки, за даними різних авторів (7, 8), при отруєнні чотирихлористим вуглецем відбувається зниження в мікросомах печінки вмісту цитохрому Р-450, спостережуване в наших дослідах пригнічення активності мікросомальних ферментів, метаболізуючих фармакологічні речовини, може бути зумовлене порушенням транспорту електронів через цитохром Р-450.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И., Успехи совр. биол., 1971, 71, № 2, 163.—2. Маслова Г. М., Райхман Л. И., Скулачев В. П. Там же, 1969, 67, № 3, 400.
3. Gelfinkel D., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 77, 493.—4. Jacobson M., Kuntzman R., Steroids, 1969, 13, 3, 327.—5. Klingenberg M., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 75, 376.—6. Ryuichi Kato, Japan J. Pharmacol., 1967, 17, 1, 56.—7. Slater T. F., Sawyer B. C., Biochem. J., 1969, 111, 317.—8. Smuckler E. A., Arrhenius E., Hultin T., Ibid, 1967, 103, 55.

Надійшло 23.V 1972 р.

УДК 615.322

## ФЛАВОНОЇДНІ ГЛІКОЗИДИ ЛИПИ

М. Р. ЗУБ

Київський інститут удосконалення лікарів

Попередні дослідження суцвіть двох видів липи — липи широколистої (*Tilia platyphyllos* Scop.) і липи серцевидної (*Tilia cordata* Mill.) показали, що в них міститься значна кількість поліфенольних сполук (1).

Продовжуючи дослідження поліфенольних сполук пуп'янків та суцвіть липи серцевидної, ми виділили чотири речовини в індивідуальному стані: С-1, С-2, М-1 та Т. Попереднє хімічне дослідження виділених речовин дозволило три сполуки: речовини С-1, С-2 та М-1 — охарактеризувати як флавоноїдні глікоозиди, а речовину Т — як моноглікоозид флавонолу.

Проведено вивчення складу діючих речовин сухого екстракту липи. Методом хроматографії на папері та в тонкому шарі сорбенту в ньому визначено значний вміст флавоноїдів, у тому числі і речовин С-1, С-2, М-1 та Т. В сухому екстракті липи знайдено також солі міді, полісахаридні компоненти та інші речовини.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Виділення речовин С-1, С-2, М-1 та Т.** Внутрішню частину пуп'янок (віночок, тичинки, приймочки) екстрагували 70% етанолом (4 рази). Витяжку об'єднували та випарювали у вакуумі до видалення спирту.

Смолистий осад, що виладав, відфільтровували, а водний залишок послідовно екстрагували хлороформом, ефіром, етилацетатом. Після віddілення етилацетату з водного залишку випадали голчасті кристали, які відділяли фільтруванням.

Аналіз кристалів хроматографією на папері в системі 15% розчин **флютової** кислоти показав, що вони являють собою суміш двох речовин — С-1 та С-2, причому вміст речовини С-2 в суміші незначний.

Препартивною хроматографією на папері марки «Filtrak FN-1» речовини С-1 та С-2 були розділені та виділені в індивідуальному стані.

Водний маточник після кристалізації речовин С-1 та С-2 хромато-

графували на колонці з поліамідом. Елюювання речовин з колонки проводили водою та водними розчинами спирту зростаючої концентрації.

Фракції, що містили індивідуальний флавоноїд з  $R_f$  0,78—0,83, об'єднували, упарювали досуха, а залишок розчиняли в невеликій кількості води. При стоянні випадав жовто-зелений осад речовини Т.

Фракції за № 121—138 містили суміш речовин С-1, С-2 та М-1, Т. Їх об'єднували, випарювали на водяномуogrівнику досуха, залишок розчиняли у воді та хроматографували повторно на колонці з «кислим поліамідом». При елююванні водою та етанолом різної концентрації спостерігалося розділення на кілька зон, після чого було проведено механічне розділення шару поліаміду на 10 фракцій та елюювання з них речовин 80% етанолом. З фракції I одержали речовину Т, з фракції 2—4 — речовину С-1, а з фракції 5—7 — речовину М-1.

Речовину Т додатково очищали хроматографуванням на тонкому незакріплениму шарі «кислого поліаміду» в 30% розчині оцтової кислоти.

**Дослідження речовин С-1, С-2, М-1 та Т.** Глікозиди С-1, С-2 та М-1 гідролізували 5% розчином соляної кислоти на водяномуogrівнику на протязі 30 хв. Гідролізат обробляли кілька разів ефіром, ефірні витяжки випарювали, залишок розчиняли в невеликій кількості спирту та аналізували хроматографією в системі етилацетат — оцтова кислота — бензол (73,5 : 2 : 24,5) на папері, імпрегнованому 20% розчином формаміду в спирті разом з набором зразків. Встановлено, що аглікон речовин С-1 та М-1 ідентичний кверцетину, а аглікон С-2 — кемпферолу.

Гідроліз речовини Т проводили 2% розчином сірчаної кислоти на протязі 50 хв. при 60°. В гідролізаті випадає кристалічний аглікон яскраво-жовтого кольору. Аглікон речовини Т в системі етилацетат — оцтова кислота — бензол (73,5 : 2 : 24,5) має  $R_f$  0,55, пляма на хроматограмі в УФ світлі темно-коричневого кольору, при проявленні парами аміаку набуває в УФ світлі червонуватого забарвлення. Аглікон не вдалося ідентифікувати з відомими сполуками ні при хроматографічному порівнянні зі «свідками», ні при порівнянні УФ та ІЧ спектрів збирання.

Водні залишки після кислотного гідролізу аналізували на присутність вуглеводів з набором «свідків» хроматографією на папері в системі бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2).

Встановлено, що цукровим компонентом речовин С-1, С-2 є біоза, яка складається з двох молекул глюкози, а речовини М-1 — біоза, яка складається з глюкози та рамнози. Цукровим компонентом речовини Т є молекула глюкози.

## В ИСНОВКИ

З суцвіть липи серцевидної виділено чотири індивідуальні сполуки: С-1, С-2, М-1 та Т. На підставі попереднього хімічного дослідження встановлено, що речовини С-1 та М-1 є глікозидами кверцетину, речовина С-2 — глікозидом кемпферолу, а речовина Т — моноглюкозидом неідентифікованого флавонолу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зуб М. Р., Растительные ресурсы, VI, вып. 3, 400—404, 1970.

Надійшло 4.IV 1972 р.

## ДО ОЦІНКИ СИРОВИНИ ЯЛІВЦЮ ЗВИЧАЙНОГО, ЗІБРАНОГО НА ПІВДНІ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

**О. Г. ЕЛЬЯШЕВИЧ**

*Червоноградське відділення Наукового товариства фармацевтів*

Яловець звичайний (*Jupíregus communis* L.) є одним з найпоширеніших чагарників у хвойних (переважно в підліску свіжих та вологих борів) і змішаних лісах Львівської області. Нами були визначені такі місця зростання ялівцю:

в Сколівському районі в селах: Завадка, Козеве, Задільське, Верхнє Синьовидне, Орів, Ямельниця, Орява, Сможе, Волосянка, Тухля, Климець;

в Турківському районі в селах: Верхнє Висоцьке, Верхня Яблунька, Ясенка-Стечьова, Ільник, Ісаїв, Розлуч, Ясениця, Вовче, Шум'яч, Присліп, Борня, Завадівка;

в Дрогобицькому районі в селах: Майдан, Рибник, Довге, Залокоть, Новий Кропивник, Бистриця, Смільна, Жданівка, Опака, Сторона, Підбуж, Випинки, Ступниця, Уріж, Медвежа, Лішня, Унятичі, Брониця;

в Старосамбірському районі в селі Велика Волосянка.

Крім вищеперелічених пунктів, яловець звичайний зустрічається і в інших місцях області, але в малій кількості, тому ми їх не называемо.

За даними Львівського аптечного управління та облспоживспілки найбільшу кількість сировини було заготовлено у 1970 р.— 98 768 кг.

Нами проводилося визначення ефірного масла в сировині, зібраний в різні роки і в різних районах області в період повної зрілості. Сушіння сировини проводили на повітрі. Зберігали сировину в приміщені з доброю вентиляцією при кімнатній температурі. Перед визначенням ефірного масла встановлювали процент вологості, яка відповідала вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання і знаходилася в межах 12—15 %. Ефірне масло в сировині визначали за методикою, наведеною в ДФ X. Для аналізу брали по 5 зразків з кожного місця збору сировини. Результати визначення наведені в таблиці.

**Результати визначення ефірного масла в ялівцю звичайному**

Рік	Кількість аналізів	Середній результат процента складу ефірного масла на повітряно-суху сировину	Середній результат за 1968—1971 роки
1968	30	0,55 %	
1969	35	0,57 %	
1970	25	0,6 %	
1971	30	0,5 %	0,55 %

Аналізуючи дані, наведені в таблиці, можна зробити висновок, що процентний склад ефірного масла в сировині, зібраній в різних районах області, відповідає вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання.

# КАДРИ

УДК 615.15:37

## ПІСЛЯДИПЛОМНА ПІДГОТОВКА ПРОВІЗОРІВ У КІЇВСЬКОМУ ІНСТИТУТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ

А. Л. КОВАЛЕНКО

Центральний аптечний науково-дослідний інститут  
Міністерства охорони здоров'я СРСР

Велика Жовтнева соціалістична революція створила всі необхідні умови для докорінної реорганізації фармацевтичної освіти в країні.

Комунистична партія і уряд молодої Радянської республіки взяли курс на створення вищої школи, що відповідає меті і завданням будівництва соціалізму.

Серед перших вищих фармацевтичних училищ закладів країни відкриваються три самостійних фармацевтичних інститути на Україні (починаючи з травня 1921 р.); спочатку в Харкові, потім в Одесі (вересень 1921 р.) і Києві, пізніше (1927 р.) в Дніпропетровську і фармацевтичний факультет при медичному інституті у Вінниці. А в 1930 році при медичному факультеті Львівського університету організовується фармацевтичне відділення по підготовці провізорів (1, 4, 7, 9).

Втім організація фармацевтичних вузів не могла повністю розв'язати проблеми вищої фармацевтичної освіти. У ці роки в аптечних установах України працювали фармацевти, що здобували освіту ще в порядку учнівства на курсах при медико-хірургічних академіях, в технікумах або на прискорених курсах, а також і в тільки-но створених вузах. Таким чином, рівень підготовки більшості з них був невисоким.

Необхідно було вжити термінових заходів щодо підвищення кваліфікації фармацевтичних кадрів, особливо старих аптечних працівників.

Уже в кінці 20-х років створюються курси удосконалення фармацевтів. Основна їх мета полягала в перекваліфікації старих кадрів аптечної мережі, а не в підвищенні кваліфікації. Тому організація таких курсів не могла задовольнити аптечних працівників, особливо з вищою фармацевтичною освітою (5).

8 вересня 1936 року Рада Народних Комісарів СРСР постановила провадити підготовку фармацевтів вищої кваліфікації в спеціальних фармацевтичних інститутах. Цим спеціалістам поверталося звання «провізор», а спеціалістів середньої кваліфікації вирішено було готувати в фармацевтичних школах і йменувати «помічник провізора». З цього періоду починається піднесення у системі підготовки провізорів-спеціалістів.

20 березня 1937 року Уряд СРСР встановлює вчені ступені кандидата і доктора фармацевтичних наук (8).

У 1938 році почав працювати перший у країні Київський інститут удосконалення провізорів, який був організований на базі Інституту підготовки і перепідготовки фармацевтичних кадрів (ППФ) (3, 6). Розширення і зміцнення діяльності цього інституту перервала друга світова війна, і в 1941 р. інститут припинив свою роботу. Вона була поновлена лише у січні 1945 року за рішенням Ради Міністрів Української РСР (№ 1106 від 15 IX 1944 р.).

До моменту поновлення своєї діяльності Київський інститут удосконалення провізорів мав усі необхідні кафедри. Проте тільки дві

кафедри (судова хімія і хімія ОР) з дев'ятирічною залученістю у цей час у задовільних умовах. Вони працювали на базі Інституту санітарно-хімічного захисту Міністерства охорони здоров'я Української РСР, а кафедра військово- медичної підготовки — на базі Київського медичного інституту. Всі інші були розміщені в горищному приміщені Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я Української РСР. Ці кафедри мали достатнє оснащення: учебні заняття проводив висококваліфікований професорсько-викладацький склад. За станом на 1 грудня 1949 року в інституті працювало 24 викладача, у тому числі 2 доктори наук, професори, 9 кандидатів наук, доцентів, 1 старший викладач і 12 асистентів без вчених ступенів і звань (9).

У ці роки у Київському інституті удосконалення провізорів підвищували кваліфікацію, головним чином, провізори Української РСР. Контингент слухачів був різноманітний і складався з керуючих аптеками, хіміків-аналітиків, рецептари-контролерів, працівників апарату аптечноуправління Української РСР та ін. (2). За даними Г. А. Вайсмана, Ц. І. Шах, Т. В. Зінченко, Є. С. Сквирської (2) з 1945 до 1952 року в інституті удосконалили свої знання 2010 провізорів (див. табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл провізорів, що удосконалили свої знання в Київському інституті удосконалення лікарів за період з 1945 до 1952 року

Посади	Трива- лість навчан- ня (у міс.)	Роки								Усього
		1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	
Керуючі аптеками .	3	75	120	100	125	117	115	108	131	891
Хіміки-аналітики .	4	21	33	32	56	20	29	23	21	235
Рецептари-контро- лери . . . . .	2	11	89	98	60	99	86	107	78	628
Фармінспектори .	2	6	7	—	14	20	11	10	13	81
Техноруки галено- вих лабораторій	2,5	9	3	7	10	—	—	—	12	41
Викладачі фарм- шкіл . . . . .	1	—	4	10	10	—	—	—	—	24
Працівники апте- коуправлінья . . .	1	—	—	—	—	36	12	41	21	110
Усього:		122	256	247	275	292	253	289	276	2010

Діяльність Київського інституту поклала початок становленню системи удосконалення провізорських кадрів. А починаючи з 1952—1953 років, у країні створюються факультети удосконалення провізорів.

До 1953 року Київський інститут удосконалення провізорів проводив заняття за учебними планами і програмами, розробленими викладачами кафедр цього інституту і затвердженими Міністерством охорони здоров'я Української РСР.

16 січня 1953 року у відповідності з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР Київський інститут удосконалення провізорів було реорганізовано у фармацевтичний факультет Київського інституту удосконалення лікарів.

Реорганізація відігравала позитивну роль у поліпшенні якості підготовки провізорів-спеціалістів, оскільки інститут удосконалення лікарів мав уже великий досвід учебово-методичної роботи і певні традиції в проведенні учебного процесу і науково-дослідницької роботи. Крім того, лабораторії знов організованого факультету одержали додатково су-

часне обладнання, апаратуру, наочні приладдя і т. д. Врешті, факультет одержав усі права факультету вищого учебного закладу (2).

Незважаючи на це, умови для проведення учебного процесу і наукових досліджень залишалися незадовільними. Факультет розміщався на тих же базах і в тих же приміщеннях, що і до реорганізації. Це продовжувалось аж до 1965 року, тобто до переведення кафедр цього факультету у новий учебно-лабораторний корпус інституту. Тут фармацевтичному факультету було виділено одну велику аудиторію і більше 30 учебних і допоміжних кімнат, що відразу забезпечило нормальну роботу факультету. Одночасно кафедри фармацевтичного факультету були оснащені сучасним обладнанням, апаратурою і наочними приладдями, новими меблями. Все це дозволило значно поліпшити якість учебного процесу, наприклад, супроводжувати лекції демонстрацією таблиць, нових препаратів, апаратури і т. д.

Використовуючи досвід учебно-методичної роботи інституту по підготовці лікарів, на фармацевтичному факультеті почали застосовувати різні форми занять: семінари, науково-практичні конференції, обговорення реферативних доповідей. Поліпшилася самостійна робота курсантів, а також робота по складанню учебних планів і програм. Учено-методичну роботу очолила центральна методична комісія інституту. За завданням комісії кафедри фармацевтичного факультету переробляли застарілі учебні плани і програми. Їх нові варіанти обговорювалися на засіданні методичної комісії, потім затверджувалися ректором інституту. Все це дозволило поліпшити зміст учебних планів і програм.

Більше уваги стали приділяти і складанню окремих методик лекцій і практичних занять. Їх зміст також обговорювався методичною комісією.

З 1953 до 1970 року на цьому факультеті підвищили кваліфікацію 4123 провізорів (див. табл. 1) (2, 9, 10).

Таблиця 2

Кількість провізорів, що удосконалили свої знання в Київському інституті удосконалення лікарів за 1953—1970 рр.

Роки	Цикли						
	керуючі аптеками	хіміко-аналітики	контролери-рецептарі	фармінспектори	керуючі рецептурно-виробничих відділень	технорукі галенових лабораторій	працівники апарату аптечно-управління
1953	144	34	—	22	—	22	—
1954	91	21	42	—	—	12	24
1955	121	27	20	14	—	17	—
1956	127	39	24	—	—	—	—
1957	112	40	27	11	—	—	—
1958	119	36	37	11	—	—	—
1959	103	36	37	9	—	—	—
1960	101	47	58	—	—	17	—
1961	102	41	59	17	—	—	—
1962	102	42	49	16	—	—	—
1963	106	41	61	—	—	—	—
1964	105	46	61	—	—	—	—
1965	100	46	54	18	—	—	—
1966	104	46	63	17	—	—	—
1967	106	62	63	16	—	—	—
1968	144	63	59	—	—	—	—
1969	144	58	96	—	32	—	—
1970	226	57	64	—	35	—	—
Усього: 4123, з них:	2157	782	874	151	67	68	24

Зміцнення матеріально-технічної бази інституту в цілому і зокрема фармацевтичного факультету відіграво позитивну роль у поліпшенні науково-дослідної роботи факультету. Розширилися наукові дослідження, що дозволило поліпшити підготовку науково-педагогічних кадрів.

За період з 1945 до 1970 рр. наукова робота велася по трьох основних напрямках:

1. Розробка нових і удосконалення існуючих методів приготування медикаментів і ліків (з цього розділу співробітниками опубліковано 122 роботи, в тому числі 2 монографії).

2. Розробка нових методів аналізу медикаментів і ліків (виконано 4 наукові роботи і 7 монографій).

3. Організація фармацевтичної справи (опубліковано 36 робіт, видана брошура).

Усього за цей час на факультеті було опубліковано 230 робіт і видано 10 монографій, захищено 1 докторська і 8 кандидатських дисертацій (10).

У грудні 1965 року Постановою Ради Міністрів СРСР здійснюється передача 10 медичних (фармацевтичних) інститутів і 12 інститутів удосконалення лікарів у підпорядкування Міністерству охорони здоров'я СРСР. Серед переданих у союзне підпорядкування вузів знаходився і Київський інститут удосконалення лікарів.

У 1965 році організовується Центральний науково-методичний відділ у складі Центрального інституту удосконалення лікарів, який повинен був забезпечити всі інститути, що займалися підвищенням кваліфікації, єдиними учебними планами і програмами, а також вести наукову розробку заходів по підвищенню ефективності учебного процесу в інститутах і факультетах удосконалення.

З цього періоду починається новий етап розвитку післядипломної підготовки провізорів в СРСР.

Цей період характеризується, у першу чергу, тим, що створюється державна система спеціалізації і удосконалення професійних знань і навичок медичних і фармацевтичних працівників з вищою освітою.

Вже до 1969—1970 учбового року були створені єдині учебні плани і програми, встановлені єдині строки навчання, розширені види післядипломного навчання (у провізорів введені спеціалізація і тематичне удосконалення), і, нарешті, розпочата робота з удосконалення форм і методів післядипломного навчання у нас в країні.

Київський інститут удосконалення лікарів, будучи одним з провідних інститутів у питаннях підвищення кваліфікації лікарів і провізорів, брав найактивнішу участь у проведенні вищезазначених заходів. Одночасно з розробкою і рецензуванням нових учебних планів і програм цей інститут став експериментальною базою по проведенню нових видів післядипломного навчання провізорів. Так, з 1970 року інститут почав проводити експериментальні цикли тематичного удосконалення і з 1971 року — спеціалізації.

У 1970 році в цьому інституті успішно були проведені три таких цикли тематичного удосконалення з загальним контингентом слухачів — 112 чоловік. Тематика торкалася, головним чином, питань економіки і організації фармацевтичної справи для керуючих аптеками III—IV категорій і центральними районними аптеками.

У 1971 році кількість експериментальних циклів та їх тематика були значно розширені. Був проведений один цикл спеціалізації хіміків-аналітиків (28 чоловік) і п'ять циклів тематичного удосконалення з загальним контингентом слухачів — 166 чоловік. Крім цих циклів тематичного удосконалення, які проходили в 1970 році, інститут провів удосконалення хіміків-аналітиків і завідуючих рецептурно-виробничими відділеннями аптек.

Позитивні результати проведення всіх вищезгаданих циклів були

підтвердженні безіменними анкетами, які заповняли курсанти по закінченні кожного циклу.

Результати проведення експериментів по впровадженню в учбовий процес нових видів післядипломного навчання провізорів були узагальнені і знайшли своє відображення у наказі Міністра охорони здоров'я СРСР від 11 листопада 1971 р. № 810 «Про поліпшення організації й якості спеціалізації і досконалення професіональних знань медичних і фармацевтичних працівників з вищою освітою в інститутах удосконалення лікарів та інших відповідних установ охорони здоров'я».

Таким чином, Київський інститут удосконалення лікарів став не тільки родонаочальником в становленні підвищення кваліфікації провізорів в СРСР, але й взяв безпосередню участь в досконаленні видів, форм і методів спеціалізації і удосконалення провізорських кадрів у країні.

Попереду ще багато завдань і проблем з питань післядипломного навчання провізорів, які мають бути розв'язані, і велика роль в цьому повинна належати провідним факультетам удосконалення провізорів, у тому числі Київському інституту удосконалення лікарів.

## РЕФЕРАТИ

УДК 615.322.071:543.544

Нові дослідження *Foeniculum vulgare*.  
Органічні кислоти: фенолкарбонові кислоти.

Trenkle K. Neuere Untersuchungen in  
*Foeniculum vulgare*. Organische Säure, speziell Phenylcarbonsäure. "Planta medica",  
1971, 20, N 4, 288—301. (нем.).

Проведено порівняльні дослідження органічних кислот в різних органах фенхелю (тонке коріння і кора товстих коренів, нижня і верхня частина стебла, верхнє і нижнє листя, бутони, квітки, незрілі і зрілі плоди свіжого врожаю і після трохрічного зберігання). Як методи дослідження обрахи тонкошарова і газорідинна хроматографія суміші кислот, екстрагованіх з свіжого рослинного матеріалу 90% метанолом і переведених в ефірний розчин. Розділення в тонких шарах силікателю суміші поліамідного і целюлозного порошків (9 : 1) і целюлози проведено в системах гексан — оцтова кислота (50 : 10), бензол — оцтова кислота (50 : 10), бензол — метанол — мурашинна кислота (55 : 5 : 1), и-пентанол — мурашинна кислота — вода (20 : 20 : 1). Появлення проведено 5% метанольним розчином ідкого калію, реактивом Фоліна і Ціокалтеуса і розчином бромфенолового синього. В досліджуваних частинах рослин виявлені і ідентифіковані такі кислоти: бензойна, фурамова, анісова, яблучна, корична, *n*-оксибензойна, винна, ванілінова, гентизинова, *o*-кумарова, протокатехова, шникімова, лимонна, сиренева, хінна, *n*-оксикрічна, ферулова, кофейна, синапова і ряд нейдентифікованих.

Максимальне нагромадження суми органічних кислот відмічається в бутонах і квітках, а мінімальне в тонких коренях. В коренях і нижній частині стебла нагромаджується ферулова, а в бутонах, квітках і листі — кофейна кислота. В незрілих плодах переважала кофейна, а в зрілих — *n*-оксибензойна кислота. Якщо кофейна кислота в плодах знаходитьться переважно у вільному стані, то *n*-оксибензойна — у зв'язаному. Зміни у розподіленні і кількісному вмісті органічних кислот тісно пов'язані з біогенезом і функціональною роллю кожного типу сполук, наприклад, ферулова кислота активно бере участь у процесах лігніфікації і т. д.

УДК 615.256.54.071

Дослідження продуктів розкладу алкалоїдів маткових ріжків.

L. Wichański. Badania nad produk-tami rozkładu alkaloidów sporysz. Pr. Wydz. nauk. techn. Wyd. T. N., 1969, A, N 10, 57—78. (польськ.).

Беручи до уваги велику нестабільність препаратів маткових ріжків в ампульованих розчинах, автор провів вивчення продуктів розпаду на прикладі ерготаміну. Вивчався вплив середовища в розчинах процесів окислення, впливу світла, ізомеризації та гідролізу. Одержані результати підтверджують раніше відомі дані. Описано ряд методів кількісного і якісного виявлення продуктів окислення алкалоїдів в розчинах. Як антиокислювач використана аскорбінова кислота. На базі проведеного дослідження кінетики реакції розкладу алкалоїдів визначений теоретичний час стабільності препаратів маткових ріжків з аскорбіновою кислотою, рівний 433 днім, і без неї — 371 дніу.

В. І. ЛІТВІНЕНКО

## РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ В ЖУРНАЛІ

УДК 614.27:615.15

Разработка методики определения потребности в фармацевтах для аптечного хозяйства области. Криков В. И., Зайцев В. П. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 13—17.

Проверены пять различных существующих методик определения текущей потребности в фармацевтах для аптечного хозяйства области. Установлено, что эти методики дают завышенную численность и непригодны для перспективного планирования потребности в фармацевтах. Разработана и опробирована на примере области методика определения перспективной потребности в фармацевтах на 1971—1980 гг. В основу методики положено изменение трудоемкости лекарственного обслуживания населения области фармацевтами под влиянием различных факторов (количества готовых лекарственных форм, расширения деятельности аптечных пунктов и т. д.). Путем соответствующих расчетов найден расчетный коэффициент трудоемкости лекарственного обслуживания на 1980 г. с помощью этого коэффициента определена перспективная потребность в фармацевтах. Одновременно разработана схема расстановки фармацевтов в аптечном хозяйстве области на предстоящее десятилетие.

Табл. 2, библиогр. 5.

УДК 614.27:615.212.7

Определение потребности в медикаментах наркозной группы. Андржеевская Р. Д., Бушкова М. Н., Загоровская Л. Т., Янишевская Н. А. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 18—21.

В статье дан анализ состояния обеспечения лечебной и аптечной сети лекарствами, применяемыми для общего обезболивания. Приведены данные математической обработки статистических материалов об использовании лекарств наркозной группы по исследуемым лечебным учреждениям. Предложен метод прогнозирования потребности исследуемой группы лекарств.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 9.

УДК 547.496.3.07

Синтез и исследование метоксипроизводных N-ацетил-N-фенилтиомочевины. Туркевич Н. М., Верба А. В. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 27—30.

Получены o-, m- и p-метоксипроизводные N-ацетил-N-фенилтиомочевины и измерены их УФ спектры поглощения в этаноле и диоксане. Установлено, что полоса с максимумом при 283—300 нм обусловлена переносом электронов в тиоамидном хромофоре. Максимумы при 248—262 нм и 309—

314 нм являются соответственно максимумами коротковолновой и длинноволновой полос локального возбуждения электронов фенильного ядра. Полосы с максимумами при 230—250 нм обусловлены переносом электронов с заместителя на кольцо.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 8.

УДК 615.284.32-012

Синтез 5-производных N, N'-бис-(тиазолин-2-он-4-ил-2)-пиперазина. Бесяденская Е. И. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 30—32.

При нагревании роданина с пиперазином в присутствии ароматических альдегидов в спиртовой среде образуются 5-производные N, N'-бис-(тиазолин-2-он-4-ил-2)-пиперазина.

Кислотный гидролиз N, N'-бис-(5-бензилидентиазолин-2-он-4-ил-2)-пиперазина приводит к образованию 5-бензилидентиазолидиниона-2,4.

Табл. 1, библиогр. 9.

УДК 615.21.071

Исследования в области разработки новых объемно-визуальных способов количественного определения фармпрепаратов производных тропана. II. Количественное определение тропацина, основанное на реакции комплексообразования с хлоридом йода. Супрун П. П. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 33—36.

Выделены комплексные соединения тропацина и кокaina гидрохлорида типа основание препарата. HCl·ICl.

Разработаны два варианта количественного йодхлорометрического определения тропацина, основанные на реакции комплексообразования в средах  $\approx 0.5$  н. растворе уксусной кислоты или  $\approx 3—3.5$  н. растворе натрия хлорида. По второму варианту вместо раствора уксусной кислоты и воды добавляют насыщенный раствор натрия хлорида. Г-экв =  $\frac{M}{2}$ . Относительная ошибка определений не превышает  $\pm 0.42\%$ .

Табл. 1, библиогр. 23.

УДК 615.21.071:543.544

Применение хроматографии в тонком слое силикагеля для определения идентичности препарата «аналептическая смесь для инъекций». Авдюкевич И. В., Чижиро В. Е. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 37—39.

Изучено хроматографическое поведение компонентов препарата «аналептическая смесь для инъекций» в девяти системах растворителей в тонком слое силикагеля КСК. Установлены величины Rf для стрихнина, коразола, кофеина и пикнотоксина. Найден общий реагент для обработки хроматограмм, определена его чувствительность для данных соединений.

Разработана методика определения идентичности препарата с применением хроматографии в тонком слое сорбента. Разделение компонентов смеси достигнуто с помощью двумерной хроматографии в системах растворителей n-бутанол — вода (9 : 1) и хлороформ — ацетон — 25% раствор амиака (12 : 24 : 1).

Предлагаемая авторами методика чувствительна и менее трудоемка в сравнении с методом по МРГУ; она позволяет значительно сократить затраты инъекционного раствора и реагентов.

Табл. 1, рис. 1, библиогр. 6.

УДК 615.787.071:543.544:611-018.1

**Применение гель-хроматографии при исследовании сферофизина в токсикологическом анализе.** Крамаренко Г. В., Попова В. И. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 40—42.

Для очистки вытяжек из биоматериала, содержащего сферофизин, от примесей, применен метод гель-хроматографии. В качестве геля-носителя использован сефадекс G-25.

Установлено, что белки и продукты их распада элюируются из колонки, заполненной сефадексом G, значительно раньше, чем сферофизин. Примеси, выделенные из печени и мозга, в основном находятся в 8—11 фракциях, а из почек — в 10—12 фракциях. Сферофизин элюируется из колонки с 16 по 33 фракции.

Табл. 1, библиогр. 6.

УДК 615.273.52.071

**Сравнительное изучение УФ спектров поглощения некоторых 4-оксикумаринов в различных растворителях.** Каган Ф. Е., Когет Т. А. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 43—48.

Изучены ультрафиолетовые спектры поглощения кумарина, 4-оксикумарина, фепромарона, нафарина, зоокумарина, его натриевой соли, дикумарина и неодикумарина в этаноле, хлороформе и растворах едкого натра.

Показано, что в спиртовых и хлороформных растворах 4-оксикумарин и его производные фепромарон и зоокумарин имеют три максимума поглощения, а в щелочной среде — только один максимум в длинноволновой области.

Определены величины логарифмов молярных показателей поглощения в максимумах и минимумах поглощения.

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 17.

УДК 615.273.52.071:535.243

**УФ спектры поглощения фепромарона и использование их для количественного определения препарата.** Соломонова С. Г., Туркевич Н. М., Куриная Н. В. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 48—51.

Изучены УФ спектры поглощения фепромарона в этаноле, 0,1 н. растворе гидроокиси натрия и охарактеризована природа полос поглощения.

Показано, что оптимальными растворителями для количественного определения фепромарона являются этанол и 0,1 н. раствор гидроокиси натрия.

Разработан спектрофотометрический метод количественного определения фепромарона в препарате (этанол при 306 нм и 0,1 н. раствор гидроокиси натрия при 307 нм) и таблетках (этанол).

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 6.

УДК 615.242.071:615.45

**Количественное пламенно-фотометрическое определение натрия гидрокарбоната в лекарственных формах.** Шамотиенко Г. Д. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 51—54.

Изучено влияние аммония хлорида и бромида, калия бромида и йодида, магния окиси, перекиси и карбоната, висмута нитрата основного, сахара, крахмала, бутадиона, теофиллина, фенобарбитала, кодеина, кодеина фосфата, этилморфина, папаверина, сальсолина, платифиллина, экстракта красавки, спазмолитина, эфедрина, димедрола, кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, бензонафтола, анестезина и других на эмиссию натрия в натрия гидрокарбонате.

Разработана методика количественного пламенно-фотометрического определения натрия гидрокарбоната в сложных лекарственных формах без предварительного разделения сопутствующих ингредиентов. В качестве стандарта для построения калибровочного графика применен натрий хлорид. Для нахождения количества анализируемого препарата полученные по графику результаты следует умножить на поправочный коэффициент — 1,4373.

Рис. 2, табл. 1, библиогр. 3.

УДК 615.277.3.071

**Условия экстракции колхамина из водных растворов органическими растворителями.** Светличная В. И. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 54—56.

Установлены границы pH, при которых колхамин максимально экстрагируется из водных растворов хлороформом, дихлорэтаном, изоамиловым спиртом, бензолом и эфиром.

Рис. 1, библиогр. 6.

УДК 615.22:615.451.13:534.321.9

**Получение 0,06% раствора коргликона для инъекций под воздействием ультразвука.** Казарновский Л. С., Солонько В. Н. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 56—58.

В работе предлагается метод извлечения коргликона из листьев ландыша под воздействием ультразвука, позволяющий в течение 12 минут достигнуть полноты истощения растительного сырья.

Метод создает экономию 80° спирта на 23% по сравнению с заводским регламентом.

Табл. 1, библиогр. 9.

УДК 615.322

**Химический состав и лекарственные свойства шлемника обыкновенного.** Попова Т. П., Литвиненко В. И., Гелла Э. В., Аммосов А. С. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 58—61.

Сведения о химическом составе шлемника обыкновенного в настоящее время не значительны и противоречивы. Используя хроматографию на капроне, мы выделили

два (I и II) гликозида флавоноидной природы; гликозид II элюировали с колонки водой и осаждали при подкислении; гликозид I десорбировали 20% метанолом.

Вещество I — т. пл. 189—190°;  $[\alpha] = 56^\circ$  (с 0,1, этанол);  $\lambda_{\text{макс}}$  в метаноле 315 и 280 нм ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  315 и 557).

Вещество II — т. пл. 224—226°;  $[\alpha] = 78^\circ$  (с 0,1, этанол);  $\lambda_{\text{макс}}$  в метаноле 315 и 280 нм ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  315 и 557).

Гидролитическое расщепление (2% серная кислота, 100°, 5 часов — для вещества I и 50 часов для вещества II) приводит к выделению байкалеина из обоих гликозидов, но рамнозы из гликозида I и глукuronовой кислоты из гликозида II. По данным поляриметрического анализа и дифференциальным ИК спектрам в гликозидах обнаружена  $\beta$ -связь, но рамноза находится в фуранозной форме, а глукuronовая кислота — в пиранозной.

В результате количественного определения установлено, что в листах шлемника обыкновенного, собранных в фазу цветения, содержится 3,8—4,0% байкалеина и галерозида и 1,30—1,32% байкалеина, а в стеблях — 1,4—1,6% гликозидов и 0,22—0,24 агликона. Кроме того, из надземной части выделены и идентифицированы апигенин и апигенин-7-гликозид.

На основании физико-химических свойств и спектрального анализа вещество I охарактеризовано как байкалеин-7- $\beta$ -L-рамнофуранозид, оно оказалось новым и названо галерозидом, вещество II — как байкалин.

#### Библиогр. 12.

УДК 615.322:577.17.049

Влияние микроэлементов на накопление сердечных гликозидов в желтофиоли садовой. Платаш И. Т. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 61—64.

Растительное лекарственное сырье желтофиоли садовой, выращенное в условиях предпосевной обработки семян и двухразовой корневой подкормки до цветения и после цветения микроэлементами марганцем и молибденом и их смесью, отличается повышенным накоплением сердечных гликозидов во всех фазах роста растений.

Подкормка проводилась водным раствором перманганата калия и молибдата аммония с таким расчетом, чтобы концентрация марганца и молибдена в два раза

превышала содержание их в почве опытного поля.

При подкормке марганцем, молибденом и их смесью в листьях всех фаз роста растения и семян накопление сердечных гликозидов увеличивалось: при подкормке марганцем в листьях на 6%—18,1% и семенах на 15,4%, при подкормке смесью — на 21,3%—27,3% и семенах на 35,7% и при подкормке молибденом в листьях на 36,3%—42,9% и семенах на 44,2%. Кроме этого, соответствующее увеличилось урожайность надземной массы растений и семян.

#### Табл. 2, библиогр. 14.

УДК 615.322

К изучению чистецов Украины (род *Stachys* L.). Зинченко Т. В., Мякушко Т. Я. «Фармацевтический журнал», 1972, № 5, стр. 64—68.

Проведено изучение фенольных веществ в 15 видах рода чистец, произрастающих на Украине. Установлено, что фенольные соединения представлены фенолкарбоновыми кислотами (кофеиновая, 4-кофеилхинная, 3-кофеилхинная, 5-кофеилхинная, предположительно 1-кофеилхинная и три неидентифицированные кислоты), флавоноидными гликозидами (производные апигенина, лютеолина, скутеллареина и байкалеина), свободными агликонами (апигенин, лютеолин), группой веществ «С», встречающихся во всех изученных видах чистца, а также веществом XV неизвестной природы.

Из иридоидов идентифицированы ацетилгарпагид и гарпагид. Показано, что для рода чистец флоры Украины, по-видимому, характерно наличие производных кофеиновой кислоты, апигенина, лютеолина, веществ группы «С» (VI, VII, IX) и вещества XV.

Производные байкалеина, скутеллареина, гарпагидные иридоиды, встречающиеся в отдельных видах, могут служить для характеристики таксонов в пределах секций и рядов.

Во всех украинских видах чистецов различия в химическом составе совпадают с морфологической дифференциацией. В результате химического изучения украинских чистецов и сравнительной характеристики их морфологических признаков даны предварительные систематические выводы, касающиеся видового состава некоторых рядов.

#### Табл. 1, библиогр. 20.

## «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

(на украинском языке).

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, г.д издания 27-й. сентябрь—октябрь, № 5, Киев, 1972 год.

Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Киев, ул. Ленина, 19. Печ. л. 6, усл. печ. л. 8,4, учтено-изд. л. 9,3, тираж 12570. Цена 40 коп. Літредактор Т. К. Семенюк. Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 11.VIII 1972 р. Підписано до друку 4.X 1972 р. Формат паперу 70×108<sup>1</sup>/16. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,3. Тираж 12570. БФ 35130. Зам. К-121. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80. Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

## ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

У наступному році у журналі більш широко будуть висвітлюватися питання організації фармацевтичної справи, обміну досвідом передових аптечних установ і колективів республіки. Друкуватимуться тематичні огляди з питань досягнень в різних областях фармації, нових методів профілактики і лікування найбільш поширених захворювань, сучасних форм організації роботи аптечних установ тощо.

У журналі Ви зможете знайти юридичну консультацію, а також відповіді на Ваші запитання.

Журнал виходить один раз на два місяці і в роздрібний продаж не надходить.

Передплатна ціна на рік 2 крб. 40 коп.

Індекс 74522.

Передплачуйте «Фармацевтичний журнал» на 1973 рік!

Редакція

74522